Faculté de Médecine de l'Université de Nancy
1923-1924 2e Série N° 238

Recherches sur la Fixation au niveau des Tissus

et sur

L'ELIMINATION URINAIRE ET FECALE

de l'Arsenic cacodylique et arsénobenzolique

Travail du Laboratoire de Toxicologie de la Faculté de Médecine du Professeur L. Garnier

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le Jeudi 29 novembre 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

MATHIEU (Louis)

Chevalier de la Légion d'honneur
Préparateur de chimie à la Faculté (1913-1923)
Interne des hôpitaux (1920-1923)
Titulaire du diplôme de Médecine légale et de Psychiatrie de l'Université de Nancy
Lauréat de la Faculté { Prix de médecine (1920). / Prix Ritter (de chimie) (1923).

né le 7 septembre 1895 à Besançon (Doubs)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. L. GARNIER, professeur. . . *Président.*
G. ETIENNE, professeur. . . } *Juges.*
H. ROBERT, agrégé. . . . . } *Juges.*
M. PERRIN, agrégé . . . . . } *Juges.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY
SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES
1923

Faculté de Médecine de l'Université de Nancy
1923-1924 2e Série N° 238

Recherches sur la Fixation au niveau des Tissus

et sur

L'ELIMINATION URINAIRE ET FECALE

de l'Arsenic cacodylique et arsénobenzolique

Travail du Laboratoire de Toxicologie de la Faculté de Médecine du Professeur L. Garnier

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le Jeudi 29 novembre 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MATHIEU (LOUIS)

Chevalier de la Légion d'honneur
Préparateur de chimie à la Faculté (1913-1923)
Interne des hôpitaux (1920-1923)
Titulaire du diplôme de Médecine légale et de Psychiatrie de l'Université de Nancy
Lauréat de la Faculté { Prix de médecine (1920). Prix Ritter (de chimie) (1923).

né le 7 septembre 1895 à Besançon (Doubs)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. L. GARNIER, professeur. . . *Président.*
G. ETIENNE, professeur. . . } *Juges.*
H. ROBERT, agrégé. . . . . } *Juges.*
M. PERRIN, agrégé . . . . . } *Juges.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY
SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES
1923

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. L. SPILLMANN, ✻, I ⚜.
Assesseur: M. E. SIMON, ✻, I ⚜.
Doyen honoraire: M. F. GROSS, O ✻, I ⚜.

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, ✻, I ⚜; PRENANT, ✻, I ⚜; F. GROSS, O ✻, I ⚜; HERRGOTT, O ✻, I ⚜; WEISS, O ✻, I ⚜.

Professeurs : MM.

Chimie médicale et toxicologie	L. GARNIER, I ⚜.
Hygiène	E. MACÉ, ✻, I ⚜.
Clinique médicale	E. SIMON, ✻, I ⚜.
Histoire naturelle médicale	P. VUILLEMIN, ✻, I ⚜.
Médecine légale	P. PARISOT, O ✻, I ⚜.
Clinique des maladies des enfants	P. HAUSHALTER, ✻, I ⚜.
Anatomie pathologique	L. HOCHE, ✻, I ⚜.
Clinique médicale	G. ETIENNE, ✻, I ⚜.
Clinique chirurgicale	A. VAUTRIN, ✻, I ⚜.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	L. SPILLMANN, ✻, I ⚜.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	R. FRŒLICH, ✻, I ⚜.
Physique médicale	M. LAMBERT, ✻, I ⚜.
Clinique obstétricale et Accouchements	A. FRUHINSHOLZ, ✻, I ⚜.
Histologie	R. COLLIN, ✻, I ⚜.
Anatomie descriptive	M. LUCIEN, ✻, I ⚜.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	P. JACQUES, ✻, I ⚜.
Clinique des voies urinaires	P. ANDRÉ, ✻, I ⚜.
Clinique chirurgicale	G. MICHEL, ✻, I ⚜
Pathologie interne et clinique médicale propédeutique	L. RICHON, ✻, I ⚜.
Physiologie	N...

Chargés de cours complémentaires : MM.

Accouchements (cours théorique)	S. REMY, I ⚜, agrégé libre.
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	M. PERRIN, ✻, I ⚜, agrégé.
Thérapeutique	M. PERRIN, ✻, I ⚜, agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	J. PARISOT, O ✻, I ⚜, agrégé.
Pathologie expérimentale et pathologie générale	J. PARISOT, O ✻, I ⚜, agrégé.
Pathologie externe	A. BINET, I ⚜, agrégé libre.
Clinique chirurgicale élémentaire (1)	A. BINET, I ⚜, agrégé libre.
Clinique médicale élémentaire (1)	L. CAUSSADE, A ⚜, agrégé.
Clinique ophtalmologique	P. JEANDELIZE, A ⚜, agrégé.
Clinique des maladies mentales	R. LALANNE, I ⚜.
Cours d'hydrologie	M. PERRIN, ✻, I ⚜, agrégé.
Médecine opératoire	M. BARTHÉLEMY, ✻, I ⚜, agrégé.
Clinique d'électrothérapie	N...

Agrégés en exercice

MM. H. ROBERT, I ⚜.
M. PERRIN, ✻, I ⚜.
G. THIRY, ✻, I ⚜.
J. PARISOT, O ✻, I ⚜.
P. MATHIEU, A ⚜.
L. JOB, ✻, I ⚜.

MM. P. JEANDELIZE, A ⚜.
L. CAUSSADE, A ⚜.
M. BARTHÉLEMY, ✻, I ⚜.
LAMY, I ⚜.

MM. MUTEL, ✻, A ⚜.
WATRIN, ✻, I ⚜.
HAMANT, I ⚜.
CORNIL, I ⚜.
DE LAVERGNE, ✻, I ⚜.

Agrégés libres

MM. FÉVRIER, G O ✻, ⚜; G. GROSS, ✻, I ⚜; S. REMY, I ⚜; BUSQUET, I ⚜; BINET, I ⚜; FAIRISE, A ⚜.

M. H. COIFFARD, I ⚜, Secrétaire
M. F. LAMBERT DES CILLEULS, ✻, ⚜, I ⚜, Secrétaire honoraire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

A mon Président de Thèse :

M. le Professeur L. GARNIER

Professeur de chimie médicale et de toxicologie

A mes Maîtres :

M. le Professeur G. ETIENNE

Membre correspondant de l'Académie de médecine
Professeur de clinique médicale
Chevalier de la Légion d'honneur
(Externat, 1919 — Internat, 1921-1923)

M. le Professeur P. HAUSHALTER

Professeur de clinique des maladies des enfants
Chevalier de la Légion d'honneur
(Externat, 1920)

M. le Professeur L. SPILLMANN

Professeur de clinique des maladies syphilitiques et cutanées
Chevalier de la Légion d'honneur
(Internat, 1920)

M. le Professeur L. RICHON

Professeur de pathologie interne et de clinique médicale propédeutique
Chevalier de la Légion d'honneur
(Internat, 1921)

M. le Professeur agrégé H. ROBERT

M. le Professeur agrégé M. PERRIN

Chargé du cours de thérapeutique, du cours d'hydrologie
et de la clinique des maladies tuberculeuses
Chevalier de la Légion d'honneur

A tous mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Nancy

AVANT-PROPOS

C'est, pour l'étudiant qui commence à suivre la clinique de syphiligraphie, un sujet d'étonnement que la puissance d'action des arsénobenzènes et la rapidité avec laquelle ces composés font disparaître les signes locaux et généraux de l'infection spécifique; telles furent aussi nos impressions, lorsqu'il y a trois ans, M. le Professeur L. Spillmann voulut bien nous accuellir comme interne dans son service de l'Hôpital Maringer. Mais bientôt l'enthousiasme du débutant fait place à une certaine réserve lorsqu'il constate les accidents, d'ailleurs assez rares, les uns plus impressionnants que graves, les autres plus sérieux, dûs à ces mêmes agents thérapeutiques: crises nitritoïdes, ictères, érythrodermies. Il en est de même pour le traitement par les cacodylates à hautes doses, au cours duquel, à côté des effets heureux, surviennent parfois des conséquences fâcheuses analogues, mais plus voisines des symptômes de l'intoxication arsenicale banale: parésies, fourmillements, abolition des réflexes, éruptions cutanées diverses.

Quoique ces accidents, le plus souvent bénins, ne puissent, en raison de leur rareté, être mis en balance avec les avantages que les malades retirent de ces médications, la crainte de voir apparaître des incidents au cours ou à la suite de la cure, amène souvent le praticien à se détourner de ces arsenicaux ou du moins à ne les utiliser qu'à des doses inférieures à celles qui assureraient au traitement son maximum d'efficacité.

Malheureusement, nous ne savons guère prévoir les cas où nous devons redouter l'apparition de phénomènes d'intolérance, ce qui tient à ce qu'une obscurité complète environne encore bien des phases de la destinée que subissent les arsenicaux introduits dans l'organisme; et bien des lois nous échappent encore qui régissent la fixation et l'élimination de ces composés organo-métalliques chez l'individu sain ou pathologique.

L'intérêt que présentent ces questions sera notre excuse à la témérité que nous avons eue d'aborder, il y a bientôt trois ans, l'étude ardue de ces problèmes complexes.

Et d'ailleurs, si la clinique nous y engageait, n'avons-nous pas trouvé aussi des encouragements et de secrètes complicités dans l'atmosphère du laboratoire de chimie où nous avions, depuis 1913, l'honneur d'être le préparateur de M. le Professeur Garnier. C'était d'abord le buste d'Orfila qui, du haut de la bibliothèque, semble veiller comme un dieu Lare aux destinées de la maison; et puis c'était le souvenir des maîtres de notre maître, MM. les Professeurs Ritter et Schlagdenhaufen, qui ajoutèrent des pages importantes à la toxicologie du fabuleux métalloïde: leur ombre semble encore se complaire à errer autour des objets qu'ils arrachèrent à l'ennemi il y a cinquante ans en quittant Strasbourg. C'était enfin M. le Professeur Garnier qui, depuis sa thèse inaugurale, sur la « Recherche toxicologique de l'arsenic », *n'a cessé d'apporter, au cours de sa carrière si chargée d'expert, des contributions à la localisation du toxique dans l'organisme. Dès que nous lui en avons manifesté l'intention, il a bien voulu approuver nos projets, mettre ensuite à notre disposition les ressources de son laboratoire, nous guider dans le choix et la mise en œuvre des méthodes délicates de l'analyse toxicologique et*

s'intéresser à nos recherches, tout en nous laissant la plus large initiative au cours de leur développement. Nous le prions, ici, de bien vouloir recevoir l'hommage très respectueux de nos sentiments de gratitude pour les marques de sympathie qu'il nous a témoignées, non seulement au cours de ce travail, mais encore pendant toutes nos études.

Travaillant aux côtés de M. le Professeur agrégé Robert, nous avons eu souvent recours à ses conseils éclairés pendant les années que nous avons passées au laboratoire et nous n'avons jamais lassé sa patience ni son amabilité; qu'il soit assuré que nous emportons de lui le souvenir d'un ami autant que d'un maître.

Nous devons aussi une particulière reconnaissance à nos maîtres, MM. les Professeurs L. Spillmann et G. Etienne, dans les services de qui nous avons suivi les malades qui ont fait l'objet de nos recherches, pour toutes les facilités qu'ils nous ont données à ce sujet.

La partie expérimentale de ce travail a été réalisée au laboratoire de physiologie de M. le doyen Meyer; il y a plus de dix ans qu'il avait bien voulu nous y accueillir comme assistant; depuis, les circonstances nous en avaient détourné pour nous entraîner vers la clinique; mais cet homme indulgent ouvrait au large les portes de ses salles à l'enfant prodigue et c'est avec sa générosité coutumière qu'il nous mettait à même de mener à bien nos recherches. Qu'il nous soit permis de lui adresser ici un suprême témoignage de reconnaissance douloureusement émue.

Notre ami, M. le Docteur Hermann, qui a procédé aux interventions sur l'animal qu'a nécessitées notre travail avec sa dextérité coutumière due à sa grande pratique, peut être assuré de nos sentiments de vieille et cordiale camaraderie.

Nous prions M. le Docteur Pomaret, de Paris, chef de laboratoire à l'hôpital Saint-Louis qui, de loin, a bien voulu nous communiquer une foule de renseignements et de notes bibliographiques du plus haut intérêt, de recevoir ici nos plus vifs remerciements.

Et maintenant, qu'il nous soit permis, au couronnement de nos études et au début de notre carrière médicale, d'exprimer nos sentiments de vive reconnaissance envers les maîtres dont les leçons ont fait notre éducation clinique, nous donnant le meilleur de leur science avec l'exemple du dévouement professionnel: M. le Professeur Haushalter, à l'enseignement si vif, si direct et si attrayant duquel ses anciens élèves ne se lassent pas de retourner; M. le Professeur Spillmann, qui aime à élargir les problèmes de la dermatologie vers les horizons de la pathologie générale et qui nous a montré à pratiquer le respect absolu du malade quel qu'il soit; M. le Professeur Richon, qui apporte au chevet des vieillards les plus exigeants et les plus difficiles une humeur toujours égale et une parole consolatrice.

Mais c'est à M. le Professeur Etienne que nous sommes attaché par le lien le plus fort de gratitude; après nous avoir admis dans son service comme bénévole, puis comme externe, il a bien voulu nous y conserver pendant nos deux dernières années d'internat, au cours desquelles il nous a constamment témoigné la plus affectueuse sollicitude, nous intéressant à préciser, par les méthodes de laboratoire, la solution que donne aux problèmes de la maladie la clinique la mieux avertie. Nous ne saurions oublier que nous lui avons dû, à plusieurs reprises, le plus précieux de tous les biens, la santé, et celle d'un de ceux qui nous sont le plus chers; nous avons contracté

envers lui, quand il nous a prodigué tout son dévouement, en ces circonstances pénibles, une dette dont nous ne pourrons jamais nous acquitter.

M. le Professeur P. Parisot nous a admis pendant un an dans son laboratoire, alors que nous préparions le diplôme de médecine légale; nous le remercions bien vivement des savantes leçons qu'il nous a données à cette occasion. Nous devons aussi nos remerciements à M. le Professeur Hoche, pour l'amabilité avec laquelle il a mis à notre disposition, l'an dernier, les richesses de ses collections.

Nous avons eu la bonne fortune de suivre, à plusieurs reprises, l'enseignement de M. le Professeur agrégé Perrin: conférences de propédeutique médicale, de pathologie interne, de thérapeutique complétées par les voyages si attrayants aux stations thermales auxquels il convoque tous les ans ses élèves: que l'empressement avec lequel nous avons suivi ses leçons lui soit un gage de notre attachement.

MM. les Docteurs Legris, Hufschmitt, Remy et Jean Benech, chefs de clinique médicale, nous ont guidé au lit des malades et préparé aux concours hospitaliers, et ont droit à nos sentiments d'affectueuse reconnaissance.

Que nos excellents amis, MM. les Docteurs Louis Simon et Paysant, du laboratoire de chimie, avec qui nous avons toujours entretenu de si cordiales relations, M. le Docteur Vérain, du laboratoire de la clinique, dont nous avons pu apprécier maintes fois tout le dévouement, et que nos camarades de la salle de garde, chez lesquels nous n'avons trouvé que des sentiments de franche et loyale amitié, soient assurés que nous nous souviendrons toujours avec émotion des heures agréables passées en commun.

Il est enfin une tradition touchante, née spontanément au

lendemain de la guerre; nous nous y associons de tout cœur, en évoquant ici la mémoire de nos camarades d'études morts au champ d'honneur, ainsi que le souvenir de nos camarades de combat vivants et disparus de la 133e division d'infanterie, et en particulier du G. B. D. 201 et du 401e régiment d'infanterie que nous avons tant aimés.

INTRODUCTION

Notre travail comprend quatre parties. La première partie est consacrée à la technique ; non seulement nous y décrivons les méthodes que nous avons mises en œuvre, les raisons pour lesquelles nous les avons adoptées et les essais préliminaires où nous avons vérifié leur exactitude, mais encore nous y exposons les principaux procédés de dosage des arsenicaux utilisés jusqu'à ce jour : cet exposé sommaire nous a paru nécessaire pour nous permettre de comparer et de discuter les résultats obtenus par les auteurs qui y ont recouru.

La deuxième partie, qui est la plus courte, contient, dans un premier chapitre, un résumé des opinions qui ont cours actuellement sur l'As normal des tissus et des excrétions, indiquant les erreurs d'interprétation auxquelles cet As peut donner lieu. Un second chapitre est consacré aux notions acquises sur les différences dans l'intensité et la rapidité de l'absorption du toxique selon la voie par laquelle il est administré et explique l'avantage que présente l'injection intraveineuse (à laquelle nous avons toujours eu recours) de supprimer le facteur de complication « résorption », des problèmes envisagés.

La troisième partie a trait au métabolisme de l'As dans le milieu sanguin et à sa fixation sur les tissus de l'organisme. Après un exposé de l'état actuel de la question, nous en venons aux recherches que nous avons entreprises sur le pouvoir de fixation que la glande hépatique exerce à l'endroit des arsénobenzènes. Au cours de deux séries d'expériences sur l'ani-

mal, nous avons étudié cette fonction après production d'une nécrose aiguë du tissu glandulaire. Après les avoir relatées, nous en discutons les résultats ainsi que les conclusions qui peuvent en être déduites.

Dans la quatrième partie, nous terminons l'étude de la destinée des arsenicaux introduits dans l'organisme par celle de leur élimination, en particulier chez l'homme. Ici aussi, nous présentons une vue d'ensemble des travaux parus à ce sujet. Puis nous donnons les résultats de nos propres analyses, destinées à établir des bilans d'élimination de l'As cacodylique et arsénobenzolique et les moyennes auxquelles nous avons abouti.

Enfin, nous énonçons, dans une courte conclusion, les quelques propositions que nous nous croyons en droit d'émettre à la suite de ces diverses recherches.

PRINCIPAUX ARSENICAUX UTILISÉS EN THÉRAPEUTIQUE

Dénominations usuelles et composition chimique	Teneur théorique	Teneur réelle en As %
Acide arsénieux: As^2O^3	75,75	75,70 (Kohn-Abrest)
Arsénite de soude: Na^3AsO^3	37,1	
Arséniate de soude: HNa^2AsO^4, 7 H^2O	24,03	24 (Mouneyrat)
Arrhénal ou méthylarsinate de soude, sec	32,86	
— $CH^3AsO^3Na^2$, 6 H^2O	25,70	24 (Mouneyrat) 25,70 (Kohn-Abrest)
Cacodylate de soude, sec: $(CH^3)^2$ AsO^2Na	46,8	46 (Mouneyrat)
— $(CH^3)^2$ AsO^2Na, 4 H^2O	32,3	31,25 (Kohn-Abrest)
— du Codex (contenant de 75 à 78 % de sel anhydre): $(CH^3)^2$ AsO^2Na, 2,5 H^2O	36,59	
Atoxyl ou anilarsinate de soude ou paraaminophénylarsinate de soude	30,1	31 (Mouneyrat)
— C^6H^4 (NH^2) AsO^3HNa		
— C^6H^4 (NH^2) AsO^3HNa, 4 H^2O	24,11	24,5 (Kohn-Abrest)
Arsacétine ou paraacétylaminophénylarsinate de soude	25,26	
— C^6H^4 $(NH\ OC\ CH^3)$ AsO^3HNa		
Arsénophénylglycine: $C^6H^4(NH\ CH^2\ CO^2Na)$ AsO^3HNa	23,51	
Hectine ou benzènesulfoneparaminophénylarsinate de soude	19,79	19 (Mouneyrat) 21,10 (Kohn-Abrest)
$(C^6H^5\ SO^2\ NH)$ C^6H^4 AsO^3HNa		
Dioxydiaminoarsénobenzol: $(As\ C^6H^4\ O\ NH^2)^2$	34	
Salvarsan, 606, Arsénobenzol, Arsphénamin ou chlorhydrate de dioxydiaminoarsénobenzol	31,71	29,25 (Kohn-Abrest) 29 à 31,6 (Coniver)
— $(As\ C^6H^4\ O\ NH^2Cl)^2$, 2 H^2O		
Néosalvarsan, 914, Novarsénobenzol, Néoarsphénamin ou dioxydiaminoarsénobenzolméthylènesulfonate de soude: $C^6H^3(OH)$ (NH^2) As: As $C^6H^3(OH)$ $(NH\ CH^2\ SO^2\ Na)$	32,16	32 (Mouneyrat) 18,9 à 21,25 (Kohn-Abrest) 19 à 21 (Coniver) 22,97 à 25,74 (de Myttenaere)

Dénominations usuelles et composition chimique	Teneur théorique	Teneur réelle en As %
Sulfarsénol ou éthersulfureux acide du méthylolaminearsénobenzol (As $C^6H^3(OH)$ $NH CH^2$ O SO Na)^2		25,08 (Lehnhoff-Wyld)
Luargol ou 132 ou dioxydiaminoarsénobenzolate de bromure d'argent et d'antimonyle		20,60
Silbersarvarsan	29,30	(Englesson)
Galyl ou 1116 ou tétraoxydiphosphaminodiarsénobenzol ($PO^2H(NH$ C^6H^3 OH As)$^2)^2$		35 (Mouneyrat)
Eparséno ou 132 ou aminoarsénophénol (NH^2 $C^6H^3(OH)$ As)^2		40 (Pomaret)

PREMIÈRE PARTIE

TECHNIQUE

Technique

CHAP. I. — **Procédés de recherche et de dosage des arsenicaux dans les milieux organiques.**

§ 1. PROCÉDÉS DE RECHERCHE DE LA FRACTION ORGANIQUE DE LA MOLÉCULE ARSÉNOBENZOLIQUE (au nombre de 3).

§ 2. PROCÉDÉS DE RECHERCHE DE L'ARSENIC MÉTALLOÏDIQUE :

A. *Procédés de destruction des matières organiques :*

a) Procédés par liquéfaction (au nombre de 5) ;

b) Procédés par destruction ignée (au nombre de 4) ;

c) Procédés par liquéfaction et distillation de l'As (au nombre de 4) ;

d) Procédé d'extraction par entraînement de l'As par les sous-sels de fer.

B. *Procédés d'extraction et de dosage de l'As* (au nombre de 10) ;

Procédé biologique de Gosio.

CHAP. II. — **Technique utilisée dans les recherches personnelles.**

A. MÉTHODE DE DOSAGE.

B. MÉTHODE DE DESTRUCTION.

CHAPITRE PREMIER

PROCÉDÉS DE RECHERCHE ET DE DOSAGE DES ARSENICAUX DANS LES MILIEUX ORGANIQUES

Avant d'étudier le métabolisme des composés arsenicaux introduits dans l'organisme, passons rapidement en revue les procédés que l'on peut mettre en œuvre pour déceler ces composés dans les milieux organiques. Nous décrirons plus longuement ceux auxquels nous avons eu recours ; nous résumerons les autres, pour pouvoir discuter et comparer entre eux les résultats obtenus par les auteurs qui les ont adoptés.

§ 1. — PROCÉDÉS DE RECHERCHE DE LA FRACTION ORGANIQUE DE LA MOLÉCULE ARSÉNOBENZOLIQUE

Les arsenicaux absorbés par le vivant forment, avec les substances organiques des milieux, tissus et matières excrémentielles animales, des mélanges, complexes et des combinaisons mal déterminées, où la plupart des réactions caractéristiques de ces corps sont masquées et dénaturées : c'est ce qui, joint à la faible proportion de ces composés dans les milieux organiques aux doses utilisées en thérapeutique, rend si difficile leur recherche dans les tissus et produits d'excrétion animaux.

Coniver a montré que « les procédés d'extraction des composés arsenicaux de leurs solutions aqueuses par divers dissolvants ne permettent guère de les isoler. Seules des traces infimes de cacolylate (par le pétrole léger en milieu acide), d'atoxyl et de novarsénobenzol (par l'éther acétique en milieu acide) peuvent être séparées ».

Il faut donc chercher à mettre en évidence le composé arsenical envisagé, dans le milieu organique lui-même. C'est à quoi tendent les procédés suivants qui utilisent, en ce qui concerne les arsénobenzènes, certaines réactions données par la molécule organique de ces composés.

a) *Méthode d'Abelin.* — Consiste à diazoter le dioxydiaminoarsénobenzol, puis à combiner le diazoïque formé avec différents phénols; on obtient ainsi une coloration caractéristique, surtout avec la résorcine en milieu alcalin.

On part de 7 à 8 $\%_m^3$ d'urine (ou de sérum sanguin) qu'on acidule avec 5 à 6 gouttes d'HCl dilué; on ajoute 3 à 4 gouttes d'une solution de nitrite de Na à 3,50 %. Dans un deuxième verre, on prépare une solution de résorcine très pure dans l'eau à 1/10e et on alcalinise par du CO^3Na^2.

On verse alors cette deuxième solution sur l'urine, avec précaution, de façon à ne pas mélanger les liquides. On a alors, si l'urine contient de l'arsénobenzol, une belle coloration rouge à la surface de séparation des deux liquides.

— Avec l'atoxyl on obtient une couleur rouge-orangé.

— La réaction est très sensible et positive avec une proportion de salvarsan de 1/100.000e.

— La présence de dérivés aminés dans l'urine (antipyrine, pyramidon) peut donner lieu à des résultats erronés. La méthode ne peut être appliquée aux matières fécales.

b) *Réaction de Kolls et Youmans.* — Dérivée de celle d'Abelin et permettant de déceler l'arsénobenzol à une dilution de 1/2.000.000e. Mode opératoire pour le sang : 1 $\%m^3$ de sang oxalaté est versé dans un tube gradué de 10 $\%m^3$; on ajoute 3 $\%m^3$ d'eau distillée pour le laquer puis 0 $\%m^3$ 5 de HCl N/10 et de solution fraîche de nitrite de soude à 1 % et on mélange bien en maintenant le tube dans la glace pour éviter toute élévation de température. Puis on désalbumine le mélange en ajoutant 1 $\%m^3$ d'ac. trichloracétique à 20 % et 1 $\%m^3$ d'alcool méthylique, qui empêche l'entraînement de l'arsénobenzol par le précipité. On complète le volume à 10 $\%m^3$. On filtre après quelques minutes ; 5 $\%m^3$ du filtrat, qui ne doit pas renfermer de traces d'hémoglobine, sont additionnés de 2 $\%m^3$ de soude N/4 et de 0 $\%m^3$ 5 d'une solution d'orcine à 0,05 % dans l'ordre indiqué. S'il y a de l'arsénobenzol dans le sang, il se produit une coloration rouge clair qu'on compare avec des étalons préparés avec du sang normal.

— Mode opératoire pour les tissus : on en broie un poids déterminé avec un volume connu de sable de quartz et on traite le produit de la même façon que le sang.

— Pour le liquide céphalo-rachidien, la désalbumination est inutile, s'il ne contient pas de globules rouges ; il faut employer une grande quantité de liquide en raison des faibles quantités d'arsénobenzol qu'on y décèle.

— Pour l'urine, on en utilisera, au contraire, de faibles quantités, à cause de sa couleur jaune, qui trouble la comparaison colorimétrique.

c) *Réaction d'Ehrlich et Bertheim* (d'après Stühmer). — On dissout une petite quantité de paradiméthylamidobenzaldéhyde dans quelques gouttes d'HCl pur ; on ajoute une solu-

tion aqueuse saturée de sublimé en grand excès et on redissout aussitôt le précipité floconneux qui se produit par agitation énergique avec quelques gouttes d'HCl pur.

Les combinaisons du salvarsan donnent, avec cette solution, une précipité jaune ou jaune-orangé qui est insoluble dans une solution saturée de sublimé en excès. La solution doit être fraîchement préparée ; en outre les réactions sont plus intenses lorsqu'on chauffe légèrement la solution de sublimé avant de l'ajouter à la solution chlorhydrique de la paradiméthylamido benzaldéhyde et qu'on utilise le réactif encore chaud.

Mode opératoire pour les tissus : les organes sont débités au microtome, et les coupes sont aussitôt plongées dans la solution ; la coloration est appréciée avec une netteté suffisante à l'œil nu, au besoin à la loupe ; l'estimation de l'intensité de la coloration demande quelque exercice.

Mode opératoire pour le sérum : le sérum est additionné de réactif dans la proportion de 1/2 c/m^3 de sérum pour 3 c/m^3 de réactif et agité énergiquement ; il se produit un précipité qui ne gêne en aucune façon l'évaluation de la réaction colorée. Mais les sérums doivent être exempts d'hémoglobine pour éviter toute erreur dans l'appréciation de la coloration jaune.

La réaction est inutilisable pour les urines et les selles.

— Ces procédés présentent un grand intérêt pour l'étude du métabolisme de la fraction organique de la molécule des arsénobenzènes ; mais ils sont inutilisables pour les selles (tout au moins celui d'Abelin et celui d'Ehrlich et Bertheim), ce qui ne permet pas d'établir, comme nous avions l'intention de le faire, des bilans d'élimination. D'autre part, si l'organisme peut dissocier partiellement l'As de la molécule cyclique auquel il est fixé, ces réactions ne peuvent traduire fidèlement le métabolisme de l'As ainsi dissocié. Enfin, l'absence de réac-

tion analogue permettant de déceler la molécule cacodylique s'oppose à toute comparaison entre le métabolisme des arsénobenzènes et des cacodylates au moyen de ces procédés.

§ 2. — PROCÉDÉS DE RECHERCHE DE L'ARSENIC MÉTALLOIDIQUE

Il était donc nécessaire de recourir à l'un des procédés qui consistent à détruire les matières organiques des milieux envisagés ; cette destruction a aussi pour effet de transformer tous les dérivés arsenicaux en produits minéraux oxygénés solubles ; dans une deuxième opération on dose l'arsenic.

A. - **Procédés de destruction des matières organiques.**

On peut les classer en trois groupes, selon qu'on opère la destruction par liquéfaction, ou bien par destruction ignée, ou bien par liquéfaction et distillation de l'arsenic.

a) Procédés par liquéfaction

1° *Procédé par le chlorate de potasse et l'acide chlorhydrique.* — Imaginé par Duflos et Millon (1838), perfectionné par Abreu (1849) et Fresenius et Babo.

Mode opératoire indiqué par le professeur Garnier (1880). — Les opérations sont faites dans des capsules de porcelaine, chauffées d'une façon égale et modérée au bain de sable de Schlœsing ; dès le commencement, on ajoute 2 à 4 grammes de chlorate à la matière découpée et délayée dans HCl, pour éviter la perte de chlorure d'As qui peut se produire quand on dissout au préalable la masse dans l'acide à 100° ; le liquide maintenu constamment au même degré de dilution par addition d'eau, au fur et à mesure des pertes, est filtré, puis

décanté après refroidissement et la graisse est soumise à un nouveau traitement au chlorate qui lui enlève les dernières traces d'As qu'elle peut retenir. Les liquides chlorhydriques réunis, débarrassés de chlore par un courant de CO^2 lavé, renferment As à l'état de As^2O^5; il est préférable de cesser l'addition de chlorate dès que le liquide a pris une teinte jaune foncé, de façon à éviter les pertes par volatilisation et l'introduction d'un excès de Cl, dont il est difficile de se débarrasser.

Mode opératoire de Ogier (1899). — Broyer et délayer les viscères dans l'eau, de manière à former une bouillie un peu fluide; introduire dans un grand ballon A; ajouter au mélange un excès de chlorate pur (1/10e environ du poids des viscères); dans ce ballon plonge un tube qui amène le gaz chlorhydrique au sein de la masse pâteuse; celui-ci est pro duit dans un ballon B légèrement chauffé, à moitié rempli d'HCl liquide pur, dans lequel on verse goutte à goutte de l'H^2SO^4 pur. Le tube abducteur du ballon A, contenant les matières à détruire, communique avec une longue éprouvette pleine d'eau, destinée à condenser les traces de chlorures volatils qui pourraient être entraînés; pour éviter cette cause de pertes, il faut arrêter le dégagement d'HCl gazeux dès que des vapeurs jaunes apparaissent dans le ballon; l'attaque continue alors d'elle-même et il se dégage du CO^2. La température du ballon s'élève beaucoup; agiter jusqu'au moment où la destruction prend une allure régulière; celle-ci est terminée en moins d'une demi-heure pour 1.000 à 1.500 gr. de matières organiques. Le mélange obtenu est jeté sur un filtre, où il reste les matières grasses qu'on reprend par de l'eau.

La solution obtenue jaune-citron contient AsO^4H^3; on éli-

mine à l'aide de SO^2 gazeux le petit excès de Cl qu'elle contient. On chauffe ensuite pour chasser SO^2 en excès: la solution devient plus ou moins brune. Ne pas pousser trop loin l'évaporation, pour éviter la précipitation par refroidissement de KCl. Sans filtrer, introduire le liquide dans un flacon laveur et le soumettre à l'action prolongée de H^2S qui précipite l'As en As^2S^3.

Mode opératoire de Ullmann pour les urines. — Alcaliniser avec CO^3Na^2; porter dans une capsule de porcelaine au bain-marie presque jusqu'à dessication; ajouter au résidu de l'HCl fumant, concentré; puis à faible température (40°) de petites quantités de ClO^3K; oxyder jusqu'à décoloration; couvrir avec une plaque de verre et laisser reposer au moins un jour; chasser Cl en excès dans le filtrat au bain-marie à 60°; faire passer H^2S pendant plusieurs heures dans le liquide en élevant la température de temps en temps pour assurer la précipitation complète en As^2S^3.

2° *Procédé à l'antiformine*, utilisé par Freifeld pour la destruction des matières organiques de l'urine. — A 50 c/m^3 d'urine, ajouter une quantité égale de solution d'antiformine à 50 % (liquide à base de ClONa). Chauffer au bain-marie jusqu'à réduction du liquide à la moitié du volume initial. Acidifier après refroidissement par une solution d'H^2SO^4 à 1/7e. Doser l'As par l'appareil de Marsh.

3° *Procédé de destruction par carbonisation azoto-sulfurique de A. Gautier.* — Additionner 100 gr. de matières organiques de 30 gr. de HNO^3; chauffer le mélange modérément; quand la masse est devenue visqueuse, y ajouter 6 gr. de H^2SO^4 et chauffer jusqu'à ce que la matière brun-noirâtre s'attache aux parois du récipient; verser alors sur la masse chaude 15 gr

d'HNO^3 goutte à goutte. La température s'élève; la maintenir ainsi quelque temps. Un commencement de carbonisation et l'apparition de vapeurs blanches et denses font retirer le feu. Le tout est refroidi, pulvérisé et épuisé par l'eau bouillante d'où l'on précipite l'As par H^2S.

4° *Procédé nitro-mangano-sulfurique de Denigès.* — Dans une capsule de deux litres, on introduit 200 gr. d'organes hachés, 160 $\%_m^3$ d'HNO^3 de D=1,4 et 2 $\%_m^3$ de MnO^4K à 1 %; chauffer au Bunsen sur un disque de tôle portant un trou de 4 à 5 $\%_m$ de diamètre; le contenu mousse d'abord, puis la désagrégation est complète en 15 à 30′ et le liquide entre en ébullition tranquille. Ajouter 160 $\%_m^3$ d'eau et refaire bouillir 10′. Refroidir la capsule jusqu'à solidification des graisses et verser le liquide sur un simple filtre de papier (Garnier) en recueillant le liquide dans une capsule d'un litre; y ajouter deux fois le lavage des graisses par 80 $\%_m^3$ d'eau bouillante et après refroidissement filtrer; puis faire deux lavages avec 40 $\%_m^3$ d'eau froide; ajouter 8 $\%_m^3$ d'H^2SO^4, couvrir avec un entonnoir sans douille et réduire par ébullition à 200 $\%_m^3$ au maximum; étendre exactement à 200 $\%_m^3$; 1 $\%_m^3$ de liquide = 1 gr. d'organe.

Dans une capsule de 1 litre, mélanger 100 $\%_m^3$ de liquide et 16 $\%_m^3$ d'H^2SO^4, couvrir d'un entonnoir et faire bouillir doucement; quand les vapeurs rutilantes ont disparu et que la masse noircit jusqu'à émission de fumées blanches, traiter par un entonnoir de Joulie et un flacon siphon à NO^3H goutte à goutte en chauffant presque à l'ébullition, à raison de 40 à 60 gouttes par minute jusqu'à décoloration complète du contenu de la capsule, qui sera alors de 12 à 15 $\%_m^3$. Refroidir; ajouter 60 à 80 $\%_m^3$ d'eau qui dégage un torrent d'N^2O^4, faire

bouillir, refroidir et ramener exactement à 100 c/m^3 ; 1 c/m^3 de solution = 1 gr de matière.

Des traces d'N^2O^4, qui ne gênent pas l'introduction directe dans l'appareil de Marsh, peuvent être enlevées avant addition finale d'eau par de l'urée ajoutée directement en poudre au résidu sulfurique décoloré et bouillant.

Mode opératoire pour l'urine. — Porter à l'ébullition dans une capsule d'un litre, 500 c/m^3 d'urine, 100 c/m^3 d'HNO^3 à 40° et 5 c/m^3 de $KMnO^4$ à 1 % ; recouvrir le tout d'un entonnoir lorsque la mousse du début est tombée. Quand le volume est réduit à 100-150 c/m^3, ajouter à nouveau 100 c/m^3 d'HNO^3 ; chauffer jusqu'à fort noircissement et émission de vapeurs blanches ; achever la destruction et la décoloration de la masse par oxydation azotique, comme dans le cas général. Les chlorures de l'urine n'entraînent pas de pertes en As. On pourrait les précipiter par NO^3H et NO^3Ag.

Destruction de la molécule cacodylique. — Lorsqu'on est arrivé au volume final d'environ 15 c/m^3, on ajoute 5 à 6 gr. de NO^3K et on chauffe jusqu'à élimination de l'excès de H^2SO^4 libre et fusion ignée du bisulfate de K formé. On laisse refroidir, on reprend la masse saline par 100 c/m^3 d'H^2SO^4 à 10 % bouillant et on laisse encore refroidir après dissolution complète.

5° *Procédé au persulfate d'ammoniaque et SO^4H^2 de Paul Duret:* basé sur la production d'O naissant fortement ozonisé par le persulfate d'NH^4 en milieu acide. — Dans un ballon de verre du volume d'au moins cinq fois celui de la substance immergée dans q. s. de SO^4H^2 à 10 %, ajouter de 12 à 20 gr. de persulfate d'NH^4 ; mélanger et chauffer ; au début mousse abondante, puis dégagement gazeux régulier ; quand ce der-

nier diminue, retirer du feu, puis réajouter 10 à 20 gr. de sel et rechauffer; continuer les additions tant que le liquide a tendance à brunir. Finalement, quand le dégagement gazeux est terminé, que le liquide est incolore et que des fumées blanches d'SO^4H^2 commencent à se produire, laisser refroidir; ajouter de l'eau *avec précaution* pour dissoudre la masse cristalline; opération simple, rapide, sans dégagement de vapeurs nitrées ni chlorées assurant la destruction complète sans perte par projections.

b) Procédés par destruction ignée

6° *Procédé de destruction par liquéfaction azoto-sulfurique et calcination en présence de nitrates, de Lockemann.* — 200 gr. de viande finement hachée sont additionnés dans une capsule de porcelaine de quelques c/m^3 d'un mélange de 10 parties de HNO^3 fumant et de 1/2 à 1 partie de H^2SO^4 concentré; chauffer au bain-marie. Dès l'addition de 5 c/m^3 environ, toute la masse est transformée en un liquide huileux. On poursuit l'addition du mélange acide en petites quantités de 1 à 2 c/m^3 chaque fois que les vapeurs brunes qui se dégagent ont cessé de se produire. A la fin, la masse prend une couleur jaune foncé qui vire au brun par évaporation au bain-marie. Ce produit est alors évaporé avec une solution aqueuse concentrée de 20 gr. d'un mélange à parties égales de nitrate de Na et de K. Le résidu est porté dans un creuset de Pt où 5 gr. de nitrate de Na et de K ont été portés à la fusion. Le produit de fusion ainsi obtenu est chauffé avec H^2SO^4 concentré dans une capsule de porcelaine au bain-marie jusqu'à disparition de tout HNO^3. La recherche peut être faite ensuite directement dans l'appareil de Marsh.

7° *Procédé de A. Gautier et Clausmann par destruction ignée des tissus en présence de* CaH^2O^2. — Chauffer la substance à l'étuve à 300° jusqu'à boursouflement, foisonnement puis dessication, broyer au mortier de porcelaine et mélanger avec 2 à 3 % de son poids de CaH^2O^2 éteinte de marbre. Chauffer le mélange au moufle à température modérée dans une capsule basse à fond plat : la masse se boursoufle un peu, puis brûle régulièrement. Après refroidissement, pulvériser, reprendre par de l'eau, aciduler franchement par quelques gouttes d'SO^4H^2, filtrer, laver, concentrer la solution jusqu'à émission de fumées blanches, refroidir, étendre de 8 à 10 volumes d'eau et passer à l'appareil de Marsh. La destruction dure de 4 à 5 heures.

8° *Procédé de L. Cordier par destruction ignée en présence de* $(NO^3)^2Mg$. — Combinaison du procédé précédent et du procédé fusant de Moreigne par fusion avec NO^3K + CO^3K^2 + CO^3Na^2 ââ. Dans une capsule de porcelaine de 125 $\%_{m^3}$ mettre 20 $\%_{m^3}$ d'urine et 2 gr. de $(NO^3)^2Mg$; évaporer à la flamme d'un Bunsen ne touchant pas le fond ou au four à moufle à température modérée ; le résidu brun jaunâtre se boursoufle en champignon friable ; chauffer fortement ; la masse devient progressivement blanche en brûlant lentement ; refroidir, reprendre par HCl concentré chaud, étendre d'eau puis doser.

9° *Procédé de Kohn-Abrest par destruction ignée en présence de* $(NO^3)^2$ *Mg et MgO* (d'après Geneuil et Monthplé). — Dans ce mélange, la magnésie (calcinée légère ou lourde) empêche toute acidité, au cours de la combustion ; le nitrate de Mg assure l'oxydation rapide et complète de l'As, en même temps qu'il fournit un support magnésien poreux intimement mélangé à la matière organique.

100 gr. de substance (broyés au hachoir s'il y a lieu) dans une capsule de porcelaine à fond plat, sont additionnés de 35 $\%_{m^3}$ d'une solution de nitrate de Mg à 20 volumes pour 100 (solution aqueuse contenant par litre : 200 gr. de sel cristallisé, $MgNO^3$, 6 H^2O ; 1 $\%_{m^3}$ de cette solution correspond à 0 gr. 0314 de MgO) et de 1 gr. de magnésie calcinée.

Après délayage du contenu alcalin, la capsule est placée dans une étuve métallique à bain de sable, portée à environ 250°, jusqu'à dessication et torréfaction (3 h.). Le résidu, d'aspect charbonneux, est broyé au mortier, remis dans la capsule et introduit ainsi dans un moufle dont la sole est portée au rouge naissant ou sombre (500°) pendant 2 heures ; au bout de ce temps les cendres sont à peu près exemptes de charbon. On les délaye dans 30 $\%_{m^3}$ d'une solution d'H^2SO^4 à 10 volumes % qui les dissout en général à peu près intégralement et l'on introduit le liquide dilué à 60 $\%_{m^3}$ dans un appareil de Marsh.

c) Procédés par liquéfaction et distillation de l'As

10° *Procédé par oxydation par* $Cr^2O^7Na^2 + SO^4H^2$ *et distillation de l'As, de Schlagdenhauffen et Pagel.* — Une cornue pouvant recevoir par une tubulure un entonnoir à robinet est placée sur un bain de sable ; adapter à cette cornue un ballon refroidi par un filet d'eau. Ce ballon est relié lui-même à deux flacons de 250 $\%_{m^3}$ à moitié remplis, le premier d'eau distillée, le deuxième de solution de KOH à 1/100 pour retenir les vapeurs qui se dégageront. Dans la cornue, introduire la matière suspecte, broyée avec un mélange de deux parties de NaCl pur et une partie de $Cr^2O^7Na^2$ (pour 100 gr. de matière ajouter 30 à 40 gr. de mélange chloro-chromique) ; par l'entonnoir à robinet, verser petit à petit de l'H^2SO^4 pur

sur le mélange ; il se produit une élévation de température et un dégagement abondant de vapeurs jaunes. Chauffer doucement au bain de sable pour volatiliser CrO^2Cl^2 qui distille dans le récipient, entraînant avec lui une partie des chlorures volatils. Continuer à verser goutte à goutte H^2SO^4 jusqu'à ce que les vapeurs chlorochromiques jaunâtres aient cessé de se dégager. Alors H^2SO^4 réagit sur NaCl en excès pour donner HCl. Puis la masse se boursoufle et se carbonise. Au contact du charbon, H^2SO^4 se transforme en H^2SO^3. Sitôt que SO^2 commence à se dégager, la solution de CrO^3 jaune devient verte en passant au minimum d'oxydation ainsi que les corps entraînés ; puis H^2SO^4 distille à son tour ; finalement il ne reste plus dans la cornue qu'un sel cristallisé d'un beau vert, insoluble dans l'eau et ne contenant pas d'As si la destruction a été bien conduite.

Le chlorure d'As, arrivant au contact de l'eau des flacons récipients, se dédouble en As^2O^3 et HCl. SO^2 qui passe ensuite le maintient toujours au minimum d'oxydation ; il n'y a plus qu'à chasser SO^2 par la chaleur et faire passer un courant de H^2S.

11° *Procédé d'oxydation par $KMnO^4$, H^2SO^4 et H^2O^2 de Rupp-Lehmann, suivi de distillation par $FeSO^4$ + ClONa selon Schneider-Fyfe-Beckurt.* — 5 à 20 gr. de matière sont mélangés aussi uniformément que possible à 10 gr. de $KMnO^4$ en poudre et à 10 $\%_m{}^3$ de H^2SO^4 étendu. Le mélange est chauffé au bain-marie bouillant pendant 15′ et constamment brassé. Le résidu presque pulvérulent encore chaud est additionné de 25 $\%_m{}^3$ d'H^2SO^4 concentré par petites quantités et en agitant, puis de 30 $\%_m{}^3$ d'H^2O^2. Aussitôt que le liquide ne mousse plus, on le verse dans un ballon de Kjeldahl et on

rince la capsule avec 30 $\%_m^3$ d'H^2SO^4 concentré; As est ainsi oxydé en As^2O^5. A cette solution on ajoute 5 gr. de $FeSO^4$ déshydraté ou 10 gr. de ce sel cristallisé et on réduit ainsi l'As à l'état d'As^2O^3; on refroidit; on ajoute 50 gr. de ClONa qui transforment As^2O^3 en $AsCl^3$ et on distille au bain de sable. La branche issue du ballon est recourbée vers le bas et reliée par un tube de caoutchouc à un tube de verre long de 30 à 40 $\%_m$; celui-ci plonge à l'intérieur d'une vaste fiole d'Erlen-Meyer dans 100 $\%_m^3$ d'eau contenant CO^3NaH, qui avec $AsCl^3$ donne ASO^3Na^3 et NaCl. Si dans le vase, qu'il faut agiter souvent, tout le bicarbonate solide est disparu, on interrompt la distillation.

On laisse refroidir le produit distillé, on l'alcalinise au besoin avec CO^3NaH et on dose avec une solution d'iode et de l'amidon.

12° *Procédé de distillation en présence de $FeCl^3$ de Schneider-Fischer-Ludwig.* — Mode opératoire pour les urines: alcaliniser avec CO^3Na^2; porter à dessication au bain-marie; dissoudre le résidu dans une capsule de porcelaine avec HCl le moins concentré possible. Après départ de tout CO^2, on ajoute un peu d'HCl concentré; verser la solution dans une cornue où l'on a introduit au préalable 20 $\%_m^3$ d'une solution de $FeCl^3$. En chauffant avec précaution, on réussit en 5 à 6 heures à distiller tout l'As, qu'on transforme en arsénite, qu'on précipite ensuite par H^2S.

Les matières fécales et les organes sont additionnés de HCl et ClO^3K et abandonnés au repos. La purée est bien broyée dans un mortier et portée dans une fiole d'Erlen munie d'un tuyau condensateur, amenée à l'état de dissolution au bain-marie en un à deux jours; le filtrat est traité comme l'urine.

13° *Procédé par liquéfaction azotosulfurique et distillation de Ramberg et Sjöström.* — Le sang ou la liqueur cérébro-spinale introduits dans un ballon de Kjeldahl sont additionnés de 5 $\%_m^3$ d'H^2SO^4 concentré et de 2 $\%_m^3$ d'HNO^3 concentré; on chauffe *avec précaution* pour éviter les projections. Lorsque la destruction se poursuit il faut vérifier avec soin qu'il se trouve toujours de l'HNO^3 dans le ballon. Quand toute la substance organique est détruite, ce que l'on reconnaît à ce que le liquide est clair et bout régulièrement, ou mieux encore à ce que tout le ballon se remplit de vapeurs rutilantes aussitôt après l'addition d'une seule goutte d'HNO^3, on place le ballon sur un statif de Kjeldahl et on laisse bouillir son contenu pendant une demi-heure. On refroidit et on ajoute 7 $\%_m^3$ d'une solution saturée d'oxalate d'NH^4, ce qui doit produire un dégagement de vapeurs rutilantes Après ce traitement, qui détruit les combinaisons oxygénées de l'As, on laisse refroidir le ballon. On ajoute 5 $\%_m^3$ d'eau en rinçant le col du ballon. Après refroidissement, on y ajoute 0 gr. 2 de sulfate d'hydrazine, 6 gr. de KCl et 10 $\%_m^3$ de HCl concentré et quelques fragments de KBr. Après agitation, on fixe le ballon de telle sorte que la branche descendante adaptée à son col soit à peu près verticale; celle-ci plonge dans une fiole d'Erlen-Meyr rafraîchie par un courant d'eau. On chauffe de façon à ce que le contenu du ballon commence à bouillir au bout de 45″ et on poursuit la distillation pendant 5′ au cours desquelles la flamme doit être protégée contre tout courant d'air, de façon à ce qu'il ne se produise pas d'aspiration du liquide contenu dans la fiole d'Erlen-Meyer. L'As a complètement distillé sous forme de $AsCl^3$.

14° Enfin mentionnons le *procédé de A. Gautier d'extrac-*

tion de l'As par entraînement par les sous-sels de Fe. — Réactif : 100 gr. de SO^4Fe pur dissous dans 500 gr. H^2O + 25 gr. SO^4H^2 et traités par H^2S ; faire bouillir, filtrer, oxyder à chaud par 28 gr. NO^3H ; précipiter FeO^3H^3 par NH^3 ; après lavage, redissoudre à froid dans SO^4H^2 pur et étendu ; pour éliminer les dernières traces d'As (0 mg. 002 par 3 gr. de Fe^2O^3), faire digérer deux jours la solution ferrique avec de la grenaille de Zn pur et porter à l'ébullition dans le vide (Clausmann) ; réoxyder le sel par un peu d'NO^3H et SO^4H^2, puis précipiter FeO^3H^3 par un léger excès d'NH^3 pur qui redissout ZnO ; laver puis redissoudre dans SO^4H^2 étendu pur et froid : 100 $\%_m^3$ de réactif, contenant 30 gr. de Fe^2O^3 au litre, ne renferment que 0 mg. 0005 d'As.

Opération : on porte à l'ébullition 2 litres d'eau arsenicale additionnés de 5 $\%_m^3$ de la liqueur précédente ; on alcalinise légèrement par NH^3, le précipité recueilli, dissous dans un léger excès de SO^4H^2 est introduit directement dans un appareil de Marsh. Le procédé serait applicable à la recherche dans les organes.

B. - Procédés d'extraction et de dosage de l'Arsenic.

1° *Précipitation par H^2S.* — Malgré la précaution qu'il faut prendre de réduire auparavant As^2O^5 en As^2O^3, et quelle que soit la durée du contact avec H^2S, la précipitation n'est jamais complète. Le précipité contenant As^2S^3 est lavé avec de l'eau ammoniacale au tiers qui dissout As^2S^3, un peu de S et de matière organique ; le liquide brunâtre est évaporé presque à siccité au bain-marie, oxydé par HNO^3, dont on chasse l'excès par quelques gouttes de H^2SO^4. Le résidu peut être dosé par l'appareil de Marsh ou autrement.

Dans le procédé de distillation en présence de $FeCl^3$, de

Schneider-Fischer-Ludwig, le précipité de As^2S^3 obtenu dans le liquide distillé, recueilli sur un filtre, lavé avec CS^2 pur et de l'éther est séché au-dessous de 90° et pesé : 1 gr. de As^2S^3 correspond à 0 gr. 6098 d'As.

2° *Dosage iodométrique* pratiqué directement dans le liquide de distillation du procédé Schneider-Fyfe-Beckurt. — Mode opératoire de Denigès : réduire les arséniates à l'état d'arsénites en saturant le liquide de SO^2 lavé. Chasser SO^2 par ébullition ; additionner de solution à 10 % de sesquicarbonate ammonique, d'empois d'amidon et titrer à l'iode N/10 jusqu'à coloration bleue. Chaque $\%_m^3$ d'I N/10 = 0 mg. 003748 d'As

3° *Dosage par MnO^4K ou caméléon minéral.* — On utilise la méthode par reste où on additionne le liquide contenant As^2O^3 de substances très oxydables ramenant tout le MnO^4K à l'état de MnO et dont on retranche l'équivalent en MnO^4K de la quantité de MnO^4K employée. Ainsi, à la liqueur contenant l'arsenite à doser, on ajoute avec un peu d'H^2SO^4 un excès de caméléon N/10 pour avoir une coloration nettement rose ; puis du sulfate ferroso-ammonique N/10, enfin du caméléon N/10 jusque teinte rosée ; on retranche du nombre de $\%_m^3$ de caméléon N/10 nécessaire, le nombre de $\%_m^3$ de sulfate ferroso-ammonique N/10 versés ; la différence correspond aux arsénites à raison de 0 gr 00495 d'As^2O^3 pour 1 $\%_m^3$ de caméléon N/10.

4° *Précipitation à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien* (dans les liquides exempts de phosphates et de sels alcalino-terreux). — On transforme tout l'As en arséniate, soit par Br, soit par ClO^3K et HCl, soit par $NO^3K + CO^3K^2$ et HCl. On

alcalinise légèrement par NH^3 qui sépare un peu de silice et d'alumine. On filtre et on ajoute la mixture magnésienne. On recueille au bout de 12 heures au moins le précipité formé qu'on pèse : dans ce cas le précipité $AsO^4Mg\ NH^4$, 6 H^2O peut être desséché à 100° (sans dépasser cette température) : il devient alors $(AsO^4MgNH^4)^2$, H^2O et 1 gr. de ce corps = 0 gr. 3947 d'As ; ou bien on transforme cet arséniate double en pyroarséniate magnésien $As^2O^7Mg^2$ dont 1 gr. = 0 gr. 4839 d'As par la chaleur.

5° *Dosage par les sels d'uranyle.* — Les arséniates donnent avec les sels d'uranyle de l'arséniate d'uranyle $AsO^4 \begin{matrix} // \\ \backslash \end{matrix} \begin{matrix} UO^2, \\ H \end{matrix}$ qu'il s'agisse d'arséniates solubles dans l'eau ou dans l'acide acétique dilué ou d'arséniate ammoniaco-magnésien du procédé précédent : le dosage est identique à celui, classique, des phosphates.

6° *Appareil de Marsh.* — C'est essentiellement un appareil producteur d'H naissant, lequel réduit tout l'As oxydé en AsH^3 ; celui-ci, à son tour, est décomposé par la chaleur et l'As se sublime sous forme d'anneau ou de tache.

Pour la recherche de très petites quantités d'As, il faut observer les indications suivantes de G. Bertrand :

1° Rassembler l'As dans un très petit volume de liquide ;

2° N'introduire qu'une liqueur complètement incolore, exempte de tout mélange de substance nitreuse, sulfurée ou sulfonée ;

3° Eviter la pénétration de sels de Cu dans l'appareil où il se formerait en présence de Zn de l'arséniure de Cu qui se transformerait difficilement en AsH^3 ;

4° Les gaz de l'appareil doivent être parfaitements secs, pour éviter la formation irrégulière de l'anneau, et exempts d'O pour éviter sa transformation en As^2O^3 peu visible;

5° Les tubes à analyse doivent être semi-capillaires pour des quantités d'As inférieures à 1/100e de mgr.;

6° Pour concentrer l'anneau sur une faible longueur, le refroidir sur une petite section en un point convenable. On peut ainsi obtenir des anneaux continus, homogènes et bien visibles de 6 à 7 m/m de long avec 1/500e et même 1/1000e de mgr. d'As. On dose la quantité d'As des anneaux obtenus soit par pesée, soit par comparaison avec des anneaux-types.

7° *Méthode cyano-argentimétrique de Denigès.* — On peut aussi doser AsH^3 en faisant barboter le gaz produit dans un tube à trois boules où l'on aura mis 25 c/m³ de NO^3Ag N/10 avec 5 c/m³ de NO^3H au quart et qu'on fera suivre d'un témoin contenant 5 c/m³ du même réactif également acidulé. AsH^3 réduit NO^3Ag selon la formule suivante: $AsH^3 + 6\ NO^3Ag + 3\ H^2O = 6\ Ag + AsO^3H^3 + 6\ NO^3H$; d'où 1 c/m³ de solution N/10 de $AgNO^3$ est entièrement précipité par 1 mgr. 25 d'As à l'état d'AsH^3.

On dose $AgNO^3$ réduit par la méthode cyanimétrique.

8° *Méthode au bromate de potasse de Ramberg et Sjöström.* — Le produit de distillation obtenu par leur procédé de destruction, repris par l'eau est dosé au moyen d'une solution de BrOK (contenant 0 gr. 1485 de BrOK au litre, et dont 1 c/m³ correspond à 0 mgr. 2 d'As); le réactif indicateur est une solution à 1/5000e de méthylorange dont il ne faut mettre qu'une goutte. La sensibilité de la méthode atteint ± 0 mgr. 002 pour des quantités d'As d'au moins 0 mgr. 01.

9° *Procédé électrolytique de Ramberg et Sjöström.* — Si

les quantités d'As à doser sont inférieures à 0 mgr. 01, on évapore le liquide après addition de 2 $\%_m^3$ d'HNO^3 concentré puis de 5 $\%_m^3$ d'H^2SO^4 à 10 % au bain-marie jusqu'à réduction à un faible volume; le résidu est traité par l'électrolyse; le gaz qui s'échappe de l'anode est conduit dans un tube de verre où AsH^3 est décomposé par la chaleur comme dans l'appareil de Marsh et se sublime sous forme d'un anneau. Cet anneau est dissous dans une solution d'iode d'environ N/2000 préparée tout fraîchement et titrée au moment de l'usage. L'iode en excès est dosé avec une solution en excès d'As^2O^3 (à N/2000) en se servant d'empois d'amidon frais comme réactif indicateur. On peut ainsi déterminer des quantités d'As d'environ 0 mgr. 0002 avec une approximation de ± 0 mgr. 0001.

10° *Méthode diaphanométrique de Denigès au réactif de Bougault.* — Basée sur le fait découvert par Engel et Bernard qu'en solution chlorhydrique, les composés oxygénés d'As sont totalement réduits par PO^2H^3. Formule du réactif de Bougault

Hypophosphite de soude.....	20 gr.	(Laisser reposer 1 heure, puis filtrer, pour séparer le NaCl formé et insoluble.)
Eau distillée	20 gr.	
Acide chlorhydrique.....	200 $\%_m^3$	

Méthode directe. — Dans une série de tubes à essai de 1 $\%_m$ de diamètre sur 10 $\%_m$ de long, mettre 1 $\%_m^3$ de réactif de Bougault et 1 $\%_m^3$ de solution de AsO^4Na^2H contenant au litre 200 $\%_m^3$ de SO^4H^2 + 2,5, — 5, — 10, — 15, — 20, — 30, — 40 mgr. d'As; verser dans un tube semblable 1 $\%_m^3$ de réactif de Bougault + 1 $\%_m^3$ de produit de destruction nitro-mangano-sulfurique amené au titre maximum de 20 % environ de SO^4H^2 en volume et correspondant à 1 gr. de substance

par $\%_m^3$. Chauffer tous les tubes au bain-marie bouillant pendant 20′, puis comparer les opalescences ou troubles; l'opalescence est encore manifeste avec 0 mgr. 002 par $\%_m^3$. Bongrand indique que l'addition de liqueur N/10 d'iode permet d'avoir un louche avec une quantité encore inférieure.

Méthode indirecte. — Applicable aux anneaux d'As de l'appareil de Marsh trop faibles pour être pesés. Dissoudre les anneaux par NO^3H, évaporer dans une petite capsule de porcelaine après addition de 0 $\%_m^3$ 2 de SO^4H^2, au bain de sable jusqu'à apparition de vapeurs blanches de SO^4H^2. Refroidir, ajouter une goutte de SO^4H^2 + 0 $\%_m^3$ 8 d'eau + 1 $\%_m^3$ de réactif Bougault; verser dans un tube à essai pour comparer à des liqueurs étalons comme plus haut. On peut ainsi doser des anneaux de 0 mgr. 002.

Nous ne nous arrêterons pas au *procédé biologique de Gosio,* basé sur le fait anciennement connu que des papiers de tenture colorés au vert de Scheele dégagent de l'AsH^3 aux endroits humides. En 1891, Gosio observa que certaines moisissures, en présence de dérivés arsenicaux et d'hydrates de carbone dégageaient de l'AsH^3 caractérisé par son odeur alliacée. L'expérience est surtout nette avec le « penicillium brevicaule » et peut être utilisée pour la recherche de l'As; il suffit d'ajouter à une culture de penicillium une petite quantité de la solution à essayer. Si celle-ci renferme de l'As, on perçoit, au bout de peu de temps, l'odeur alliacée caractéristique. On peut doser approximativement l'As en faisant passer les gaz dégagés dans une solution de sublimé dans l'eau et de l'HCl; il se forme de l'As réduit qu'on peut recueillir et peser. Il y a des erreurs du fait que les gaz contiennent, à côté de AsH^3, des combinaisons organiques arsenicales.

CHAPITRE II

TECHNIQUE UTILISÉE DANS NOS RECHERCHES PERSONNELLES

A. - Méthode de dosage.

Nos premières recherches concernant les bilans d'élimination de l'As des arsénobenzènes et des cacodylates nécessitaient, pour l'analyse quotidienne des urines et fèces des sujets mis en observation, l'emploi de méthodes permettant de mettre en œuvre ces produits sans retard notable après leur émission pendant un certain nombre de jours consécutifs. D'autre part nous pouvions, sans sacrifier la précision des analyses, ni l'étude des petites doses d'As, négliger celle des quantités infimes étudiées du reste par ailleurs.

Aussi, sur les conseils de notre maître, M. le Professeur Garnier, nous sommes-nous arrêté, en ce qui concerne la méthode de dosage, à la méthode diaphanométrique au réactif de Bougault simple, élégante et rapide, utilisée déjà pour des recherches analogues par Azémar et Galonnier. Elle permet (André Kling) de doser l'As contenu dans des solutions à des titres compris entre 2 gr. $\times$ 10^{-6} et 4 gr. $\times$ 10^{-4} par $^{c}/_{m^3}$ avec une précision maxima pour des teneurs comprises entre 2 gr. $\times$ 10^{-6} et 2 gr. 5 $\times$ 10^{-5}; l'approximation moyenne est alors représentée par quelques unités de l'ordre de 10^{-6}, l'er-

reur atteignant 3 unités pour les valeurs voisines de 2 gr. 5 $\times$ 10^{-5} et au contraire seulement 0,5 $\times$ 10^{-6} pour les teneurs basses voisines de 2 à 5 $\times$ 10^{-6}.

M. le Professeur Garnier a bien voulu contrôler lui-même, avec l'appareil de Marsh, deux de nos premiers dosages avec les résultats suivants :

— 20 $\%m^3$ d'un produit de destruction (obtenu par la méthode de Denigès) contenaient d'après le dosage diaphanométrique : 2 mgr. 10 d'As. 20 $\%m^3$ du même produit ont donné à l'appareil de Marsh un anneau de 2 mgr. 05 d'As (soit une différence de 2,5 % environ).

— 20 $\%m^3$ d'un produit de destruction (obtenu par la méthode de Kohn-Abrest) contenaient d'après le dosage diaphanométrique : 1 mgr. 80 d'As. 20 $\%m^3$ du même produit ont donné à l'appareil de Marsh un anneau de 1 mgr. 9 d'As (soit une différence de 5,5 % environ).

B. - **Méthodes de destruction.**

Parmi les procédés de destruction donnant un produit utilisable par la méthode diaphanométrique, deux paraissaient favorables : le procédé par liquéfaction nitromanganosulfurique de Denigès (complétée pour les cacodylates par fusion du résidu en présence de nitre) et celui de Kohn-Abrest par destruction ignée en présence de $(NO^3)^2Mg$ et MgO ; ce dernier présentant l'avantage d'une plus grande rapidité avec une moindre surveillance. Nous avons, dans une série d'analyses, traité concurremment par les deux procédés des échantillons prélevés sur les mêmes masses urinaires ou fécales et obtenu les résultats suivants rapportés à la masse totale :

Evaluation par la diaphanométrie de l'As contenu dans

des urines	d'après une fraction traitée par le procédé de Denigès	d'après une fraction traitée par le procédé de Kohn-Abrest
1.300 c/m³	1 mgr. 62	0 mgr.
1.100 c/m³	12 mgr. 37	4 mgr. 95
900 c/m³	3 mgr. 37	1 mgr. 12
1.300 c/m³	6 mgr. 5	3 mgr. 25
selles		
365 gr.	1 mgr. 46	2 mgr. 19
110 gr.	11 mgr. 55	9 mgr. 9
442 gr.	23 mgr. 20	19 mgr. 89
328 gr.	19 mgr. 76	9 mgr. 84

D'autre part un essai pratiqué avec de l'urine additionnée de novarsénobenzol nous a permis de retrouver :

90 % de l'As théoriquement introduit avec la méthode de Denigès ; 77 % avec la méthode de Kohn-Abrest.

Les résultats bien supérieurs que nous avons obtenus par la méthode de Denigès (à condition d'éliminer du résidu toutes traces de nitrites et de nitrates) nous ont fait adopter cette méthode. Nous devons ajouter que les résultats médiocres que nous avons obtenus avec la méthode de Kohn-Abrest nous paraissent tenir à ce que les fours à moufle que nous avons utilisés pour la calcination, construits pour une pression de gaz supérieure à celle dont nous disposions, ne nous permettaient pas d'obtenir une destruction parfaite, à moins de prolonger le temps de chauffe dans de très fortes proportions.

Pour ce qui concerne les cacodylates, nous avons utilisé la méthode nitro-mangano-sulfurique de Denigès, complétée par addition de nitre et fusion ignée du bisulfate de K formé. 100 %m³ d'urine additionnés de 1 cgr. de cacodylate, soit

3 mgr. 66 d'As traités par la simple méthode nitro-manganosulfurique, ne nous ont permis de retrouver dans le produit final de destruction que 2 mgr. 7 d'As, représentant 73,77 % de la quantité introduite dans l'urine. L'opération, refaite dans les mêmes conditions et complétée par le traitement nitré et fusion ignée du résidu, a donné lieu à un produit de destruction dans lequel nous avons dosé, au réactif de Bougault, 3 mgr. 69 d'As, soit 100,82 % de la quantité d'As ajoutée à l'urine.

Enfin, ajoutons que des essais pratiqués avec les réactifs qui nous ont servi durant tout le cours de nos recherches, nous ont montré l'absence d'As par le procédé de dosage employé.

DEUXIÈME PARTIE

CONSIDÉRATIONS PRÉLIMINAIRES

Considérations preliminaires

Chap. I. — **L'Arsenic normal des tissus animaux et des excrétions.**

Chap. II. — **Résorption de l'Arsenic.**

A. Par la voie digestive.

B. Par injections parenchymateuses.

C. Par injections intra-veineuses.

CHAPITRE PREMIER

L'ARSENIC NORMAL DES EXCRÉTIONS ET DES TISSUS ANIMAUX

Depuis les recherches de A. Gautier et de G. Bertrand, on admet que l'As peut être trouvé dans tous les tissus, même chez les animaux des profondeurs sous-marines et des régions polaires.

Prédominance dans certains organes. — L'As naturel est surtout localisé dans les organes ectodermiques ; il existe en forte proportion dans la peau et ses phanères : G. Bertrand a pu en trouver 1/10e de mg. dans 39 gr. de poils noirs et 2/10e et demi de mg. dans 50 gr. de corne de bœuf ; il semble que les tissus de l'adulte soient plus riches que ceux du jeune ; on trouve régulièrement de l'As dans le corps thyroïde : environ 1/127.000e d'organe frais ou 1/32.000e d'organe sec ; une thyroïde humaine, du poids de 20 gr. environ, en contient au maximum 0 mg. 17 ; il y en a moins dans le thymus et le cerveau ; enfin, les autres tissus n'en contiennent que des quantités encore bien inférieures.

Brahme a montré que, à jeun, le sang ne contient pas d'As. Par contre, on peut en déceler après l'absorption de certains aliments, en particulier de poisson de mer, jusqu'à 0 mg. 1 pour toute la masse sanguine.

Il en est de même pour les urines, où plusieurs auteurs ont pu trouver de l'As dans des circonstances normales, et Bang a montré que l'on observe ce fait surtout dans des cas où il entrait dans l'alimentation des produits contenant de l'As. Sur 1.130 analyses d'urines, il a trouvé 339 fois plus de 0 mg. 01 d'As au litre; 596 fois de 0,01 à 0,03; 130 fois de 0,04 à 0,06; 31 fois de 0,07 à 0,09; 27 fois de 0,10 à 0,20 et 3 fois de 0,21 à 0,30; il faut noter que, parmi les malades des deux derniers groupes, certains avaient absorbé de l'As médicamenteux. Enfin, deux sujets, chez lesquels ce n'était pas le cas, mais qui avaient consommé, le premier 140 gr. de poisson, le deuxième 200 gr., éliminèrent: le premier, 1 mg. 04 d'As dans 1.400 $\%_{m^3}$ d'urine, le deuxième 1 mg. 34 dans 3.200 $\%_{m^3}$ d'urine.

L'*origine* de cet As est donc nettement alimentaire; parmi les légumes, le chou, le navet, la pomme de terre en renferment; en France, Gautier et Clausemann en ont surtout trouvé dans le vin, l'eau et le sel; ils estiment qu'en moyenne nous absorberions ainsi 0 mg. 021 d'As par jour et 7 mg. 66 par année. Bang, en Suède, note comme principal aliment arsenical le poisson de mer.

Le *rôle* de cet élément est encore discuté; Gautier estime que, quoique en proportion infinitésimale par rapport à N,P,I et S, l'As jouerait dans l'économie, comme ces corps, un rôle universel; alors que P est l'élément incitateur des ferments de nutrition cellulaire, As se localise surtout dans les organes qui président aux sensations et à la reproduction, dont il paraît être le ferment incitateur. Cependant, beaucoup d'auteurs se refusent à accorder à l'As un rôle indispensable dans le métabolisme (Léonard Brahme).

Pour ce qui nous concerne, disons seulement que ces doses

d'As physiologiques sont tellement faibles, par rapport à celles que les médications cacodylique et arsénobenzolique introduisent dans l'organisme, que nous pouvons légitimement les négliger dans l'étude de la fixation et de l'élimination de ces produits au cours des premières journées qui suivent l'injection. Par contre, il faut en tenir compte dans l'interprétation des résultats de certains auteurs, qui ont rapporté à des injections d'arsenicaux, antérieures de plusieurs mois, les traces d'As qu'ils ont décelées à plusieurs reprises dans les urines.

CHAPITRE II

RÉSORPTION DE L'ARSENIC

A. — Par la voie digestive

L'*acide arsénieux* ingéré, même à l'état solide, pénètre dans l'économie, même lorsqu'il est mélangé à un corps gras. En réalité, dans ce cas, il y a un retard dans la pénétration du toxique qui est absorbé en même temps que les corps gras, c'est-à-dire 6 à 8 heures après l'ingestion. La voie d'absorption serait le système veineux et non les lymphatiques, les analyses démontrant la présence du toxique dans le sang et non dans le chyle du canal thoracique. Cependant, quand l'acide arsénieux est mélangé intimement à des matières grasses, il semble que les voies normales d'absorption soient interverties et que l'on en trouve alors des quantités notables dans le chyle, alors qu'il n'y en a que des traces dans le sang.

Mais, en étudiant le phénomène de l'accoutumance à l'acide arsénieux, Haussmann (1906), Heffter (1901) et Cloetta (1906 et 1911) ont montré que, chez l'animal à qui l'on fait ingérer des doses progressives et quotidiennes de toxique, celui-ci passe seulement en très faible quantité dans les urines et qu'on retrouve dans les fèces des proportions d'As bien supérieures à celles qu'on y décèle pendant les premiers jours du traitement Haussmann pensait que cela peut tenir soit à ce que le

mode d'élimination de l'acide arsénieux se modifie avec le temps, soit à ce que le toxique constitue dans l'organisme des combinaisons nouvelles modifiant ses voies d'excrétion.

Par contre, Cloetta a pensé que l'organisme se constitue, au niveau de l'intestin, une immunité locale par laquelle l'As ingéré n'est plus résorbé. Il en a donné une élégante démonstration : un chien reçoit quotidiennement de l'acide arsénieux par ingestion pendant plus de deux ans jusqu'aux doses formidables de 2 gr. 50 ; il injecte alors à son chien seulement 40 mg. du toxique, représentant une dose inférieure à 2 % de celle ingérée quotidiennement ; le chien meurt au bout de cinq heures.

Chez l'homme, L. Brahme (1923) a confirmé cette opinion : il a constaté qu'après administration quotidienne de 7 mg. 5 d'As, sous forme de solution d'arsenite de K à 1/2 %, la quantité d'As qu'on trouve dans le sang atteint son maximum au bout de 6 à 10 jours, qu'elle reste stationnaire pendant plusieurs jours, pour diminuer ensuite lentement et atteindre, au bout de 56 jours seulement, 58,3 % de la valeur maxima.

Les *méthylarsinates* ingérés sont absorbés en presque totalité rapidement, ainsi que le démontrent les éliminations intenses et rapides d'As après ingestion de ces composés.

Les *arsénobenzènes* administrés par voie rectale sont rapidement résorbés, comme Azémar (1918) l'a montré pour le novarsénobenzol ; dès la deuxième heure après le lavement, on peut trouver de l'As en quantité pondérable dans les urines. Mehrtens (1919) a montré qu'on peut faire passer par cette voie des quantités importantes d'As dans le sang de façon prolongée. L'incorporation du produit à une substance muci-

lagineuse en empêche par contre la résorption, comme l'a constaté Taillandier (1920).

B. — Par injections parenchymateuses

L'arsenic sous forme de *composés minéraux* ou de *composés méthylés,* injecté sous la peau ou dans les muscles est très rapidement résorbé, comme le démontrent les intoxications très rapides en cas d'administration de doses toxiques et les éliminations massives et immédiates dans le cas de doses thérapeutiques.

En ce qui concerne les *arsénobenzènes,* il faut distinguer les cas où le produit amène une nécrose du tissu au lieu de l'injection et ceux où il est bien toléré, ne donnant pas lieu à de la mortification de la zone imprégnée par le médicament. Dans la première éventualité, il peut subsister, au centre du foyer nécrotique, des quantités appréciables du composé arsenical pendant des mois. Dans la deuxième éventualité Riebe (1913) a montré, en ce qui concerne le salvarsan, que chez l'animal, au cours des vingt premières heures, plus de 60 % du salvarsan sont résorbés; la résorption serait d'autant plus rapide que la quantité de liquide employée est plus grande; le reste, par contre, demeure longtemps et n'est complètemnt résorbé qu'au bout de dix semaines environ. Pour le néosalvarsan, la résorption serait presque complète dans le cours des vingt premières heures.

La partie insignifiante qui reste a à peu près disparu au bout de six semaines. Des traitements simultanés iodés et mercuriels n'ont donné aucune différence dans la résorption. On peut déceler, d'après Tryb, l'existence du groupement amide du salvarsan pendant dix semaines au lieu de l'injection.

C. — Par injections intra-veineuses

Par la voie intra-veineuse, qui porte le produit directement au niveau de tous les tissus, on supprime la phase de résorption qui est variable, comme nous l'avons vu, selon le mode d'administration et le lieu de l'absorption. Aussi est-ce à elle que nous avons eu recours, supprimant ainsi un facteur de complication des problèmes envisagés.

TROISIÈME PARTIE

MÉTABOLISME DE L'ARSENIC
dans le milieu sanguin
et Fixation sur les Tissus de l'organisme

Metabolisme de l'Arsenic

Chap. I. — **Etat actuel de la question.**

A. Composés minéraux de l'As.

B. Composés cacodyliques.

C. Composés organométalliques arsenicaux de la série cyclique :

a) *Métabolisme dans le milieu sanguin:*

α Travaux concernant la présence d'As dans le sang après injections d'arsénobenzènes ;

β Travaux ayant trait à la présence dans le sang de la fraction organique de la molécule arsénobenzolique ;

γ Travaux concernant les modifications physico-chimiques que subit la molécule arsénobenzolique dans le milieu sanguin.

b) *Fixation dans les tissus.*

Chap. II. — **Recherches personnelles concernant la Fixation de l'As arsénobenzolique.**

A. Action sur l'As fixé antérieurement sur le foie d'une nécrose aigue provoquée secondairement.

B. Conséquences de la nécrose expérimentale du foie sur la fixation de l'As arsénobenzolique.

CHAPITRE PREMIER

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

A. - Composés minéraux de l'As.

Le métabolisme des composés minéraux de l'As dans le milieu intérieur est encore mal connu. Binz et Schulz (1878) auraient constaté les transformations réciproques de l'acide arsénieux (AsO^3H^3) et de l'acide arsenique (AsO^4H^3) au contact de la molécule albuminoïde vivante ; ils ont même attribué à ce va-et-vient incessant d'O au sein des tissus, leur désorganisation et la mort du sujet. Plus tard, Binz (1895) a noté la transformation de As^2O^3 en As^2O^5 au contact de la pulpe de rate fraîche et surtout de foie. Vitali (1893) pense de même que, As^2O^3 introduit dans l'organisme, est transformé pour la majeure partie en As^2O^5.

Quoiqu'il en soit, une partie de l'As se fixe sur les tissus. Orfila, le premier (1839), établit dans les intoxications aiguës, une échelle décroissante d'absorption de l'As par les divers organes et les rangea dans l'ordre suivant : *foie,* rate, cœur, reins, poumons, *cerveau.*

A la suite de considérations théoriques sur l'existence supposée de lécithines arsenicales isomériques des lécithines phosphorées, Scolosuboff (1875) pensait que l'As se localise tout spécialement dans le cerveau ; et il a donné, pour ses analyses,

des chiffres d'As trois à quatre fois supérieurs pour ceux du cerveau à ceux donnés pour le foie.

Frappé du désaccord entre ces chiffres et les résultats obtenus plusieurs fois dans les cas d'intoxication aiguë par Rittet et Schlagdenhaufen, qui ont retiré du foie et du cerveau des proportions de toxique inverses de celles données ci-dessus, M. le Professeur Garnier (1880) institua trois séries d'expériences où furent réalisées des intoxications aiguës, des intoxications à dose réfractée, enfin l'ingestion de As^2O^3 à dose médicamenteuse (méthode employée: destruction par ClO^3K et HCl; précipitation par H^2S; redissolution dans HNO^3 et H^2SO^4; dosage par l'appareil de Marsh). Sur un total de douze expériences sur l'animal, dans onze cas, la totalité du foie renfermait des quantités d'As bien plus fortes que le cerveau; dans dix cas, on trouve plus d'As pour cent parties de matière dans le foie que dans le tissu nerveux; sept fois le cerveau n'a donné qu'un résultat négatif; neuf fois le toxique fut retrouvé dans les reins; huit fois dans les muscles; dix fois dans les organes sanguins.

Sur six observations relatives à l'homme, quatre concordent avec les résultats précédents; dans deux autres cas, par contre, on eut un résultat inverse.

A noter que, dans deux cas, un chez une femme, l'autre chez une lapine, il retrouva très peu d'As ou même pas du tout dans les organes des mères, les tissus des fœtus renfermaient des traces d'As.

Enfin, les recherches dans le tissu osseux, où l'on aurait pu aussi penser à une substitution de l'As au P, n'ont donné que de faibles quantités d'As.

Blarez et Denigès (1905), dans trois cas d'intoxication aiguë, ont dosé l'As dans l'appareil de Marsh après destruction des

matières organiques par le procédé azoto-mangano-sulfurique, ils ont trouvé des proportions relativement très fortes d'As dans le foie et le rein; des quantités notables dans le cœur; les muscles et le cerveau renferment une dose minime d'As; les centres nerveux paraissent être les organes qui retiennent le moins facilement le toxique.

Denigès (1905), reprenant sur l'animal les expériences d'intoxication aiguë et lente, constate que, dans les deux cas, la quantité d'As du foie est trente-cinq fois supérieure au moins à celle des centres nerveux. Les muscles même, surtout le cœur, contiennent plus d'As que le cerveau et la moëlle.

Gascard (1913), recherchant l'As, soit par la méthode d'Ogier, soit par celle de Denigès, trouve aussi, dans un cas d'empoisonnement aigu, des quantités d'As très faibles dans le cerveau, par rapport à celles du foie et des reins; dans un cas d'empoisonnement subaigu, le foie, les reins, la rate, le sang contenaient encore plus d'As que le cerveau, mais avec des différences assez faibles (moins du double).

Depuis ses premières recherches, faites à l'occasion d'une thèse inaugurale, M. le Professeur Garnier a constamment observé la prédominance énorme du foie, par rapport au cerveau, pour la localisation de l'arsenic, dans les nombreuses affaires d'empoisonnement par un composé arsenical, où il a eu à intervenir comme expert.

A l'étranger, Ludwig constate, dès 1880, que les proportions d'As contenues dans un même poids de cerveau, muscle, foie (3 mgr. 38 %) et reins (5 mgr. 25 %) sont entre elles comme 1, 3, 84 et 129.

En rapprochant les chiffres obtenus par divers auteurs, au cours des dernières années, Petren (1913) note que, contrairement aux opinions classiques, le foie n'est pas toujours l'or-

gane qui contient le plus d'As proportionnellement au poids; les reins, surtout chez l'homme, paraissent en contenir des proportions plus fortes, en particulier dans les empoisonnements subaigus et chroniques. Enfin, il rapporte un cas de Dutcher et Steel, où la quantité d'As trouvée dans le cerveau était supérieure à celle trouvée dans le foie et un cas de Cloetta, où les quantités de toxique isolées dans ces deux organes étaient équivalentes.

Etudiant alors le passage de l'As minéral dans le liquide céphalo-rachidien, L. Brahme (1923) constate qu'après administration, par ingestion, d'une solution d'arsénite de potasse à la dose moyenne de 7 mgr. 5 d'As^2O^3 par jour, l'As ne se retrouve dans le liquide céphalo-rachidien que dans les cas où celui-ci présente des altérations (en particulier lymphocytose) attestant l'existence d'une irritation méningée plus ou moins intense. La quantité d'As contenue dans le liquide céphalo-rachidien et qui varie de 2 à 18 dix millièmes de milligramme par 10 $\%_{m^3}$, ne paraît pas être proportionnelle à celle contenue dans le sang au même moment. L'auteur ne saurait affirmer l'arrêt absolu du toxique par la « barrière hémato-encéphalique » chez le sujet sain; en effet, il a pu déceler 2 dix-millièmes de milligramme d'As dans 70 $\%_{m^3}$ de liquide céphalo-rachidien de sujets normaux traités par une solution d'As^2O^3.

En résumé, il est bien démontré que, dans l'immense majorité des cas, c'est le foie qui, de tous les viscères, est celui qui fixe le plus d'As. Cependant, si l'on considère la quantité du métalloïde contenue, non plus dans le poids total de l'organe, mais dans un poids égal de tissu, cette prédominance est beaucoup moins marquée, surtout lorsqu'on s'éloigne de la date d'administration du toxique, si bien que les reins prin-

cipalement peuvent contenir autant et plus d'As que le foie par rapport à un poids égal de substance. La rate et le tube digestif sont ensuite les organes qui se chargent le plus d'As; puis viennent le cœur, les poumons et les muscles. Les systèmes nerveux et osseux fixent d'ordinaire très peu d'As; le métalloïde ne semble passer dans le liquide céphalo-rachidien que dans les cas d'irritation méningée. Nous ignorons encore les causes de ces diverses règles, ainsi que des exceptions qu'elles peuvent présenter.

B. - **Composés cacodyliques.**

Ls cacodylates traversent l'organisme sans y subir de modification chimique pour la majeure partie. En outre, cette traversée est rapide et la fixation est très faible au niveau des tissus, comme le démontre l'élimination massive et rapide de ces corps.

Pagel (1900), à la suite d'expériences sur le lapin, constate qu'après injections sous-cutanées de cacodylate, les divers organes n'en contiennent que des traces: effluves avec le rein et le poumon seulement à l'appareil de Marsh.

Mouneyrat (1903) conclut de ses recherches, effectuées selon le procédé de A. Gautier, que l'As introduit dans l'organisme à l'état de méthylarsinate de Na ne s'accumule dans aucun organe; les viscères en contiennent des quantités variables, toujours faibles: ils peuvent être rangés dans l'ordre suivant au point de vue de leur teneur décroissante en As: peau et poils, poumons, globules sanguins, muscles, plasma sanguin, cerveau, foie, rein, rate, bile.

Barthe, en 1905, dans le cadavre d'une phtisique, qui avait pris en sept mois et demi de 6 gr. 5 à 7 gr. d'arrhénal et qui

avait cessé cette médication six mois avant sa mort, ne trouve qu'un très faible anneau d'As dans le rein.

Enfin, Ullmann (1913) sacrifie un lapin qui avait reçu, par voie veineuse, 211 mgr. d'As cacodylique en deux fois, à une semaine d'intervalle, huit jours après la dernière injection. Le foie contenait des traces de métalloïde ainsi que le tube digestif. Il n'y en avait ni dans les reins, ni dans le sang, ni dans les os.

Ces quelques recherches ne permettent guère de tirer de conclusion ferme sur la répartition de l'As fixé, en très faible quantité d'ailleurs, par les tissus, après médication cacodylique; peut-être seulement pourrait-on retenir une certaine prédominance de la fixation au niveau du poumon.

C. - Composés organo-métalliques arsenicaux de la série cyclique.

a) Métabolisme dans le milieu sanguin

En ce qui concerne l'*atoxyl*, la plupart des auteurs s'accordent à dire qu'il traverse l'organisme sans modification pour la plus grande partie, étant éliminé très rapidement. Igersheimer et Rothmann (1909) ont pu retrouver des quantités appréciables d'As dans le sang 2 h. ½ et 5 heures après injection intra-veineuse du médicament chez le lapin; et Welander (1908), dans le sang humain, 4 heures et 24 heures après l'injection sous-cutanée. Par contre, Croner et Seligmann (1907) n'ont pu retrouver d'As dans le sang d'un chien trois jours après injection sous-cutanée de 0 gr. 2 d'atoxyl. Cependant, Ullmann a mis en évidence le métalloïde dans 30 $^{m^3}/_{m}$ de sang d'un lièvre, dans les veines duquel il avait injecté, huit jours auparavant, 0 gr. 2 d'atoxyl.

Les recherches concernant le passage dans le sang et le métabolisme des *arsénobenzènes* sont beaucoup plus nombreuses ; nous envisagerons successivement celles qui concernent la présence du métalloïde dans le sang après traitement arsénobenzolique ; celles qui ont trait à la présence du composé déterminé par les réactions caractéristiques de la fraction organique de sa molécule ; enfin celles qui étudient les modifications physico-chimiques de ces corps dans le milieu sanguin.

α *Recherches concernant la présence d'As dans le sang après injection d'arsénobenzènes*

Fischer et Hoppe (1910), après injections sous-cutanées de 0 gr. 15 à 0 gr. 30 de salvarsan, ont pu déceler le métalloïde dans le sang deux jours plus tard, mais non plus quatorze jours plus tard.

Plaut (1910) n'a pu trouver, par la méthode de Gosio, d'As dans le sang deux jours après injection intra-musculaire de 0 gr. 30 à 0 gr. 40 de salvarsan.

Par contre, Heuser (1911) aurait mis en évidence, dans le sang, des traces d'As, six à neuf mois encore après injection intra-musculaire de salvarsan et un à trois mois après injection intra-veineuse.

Bornstein (1911), injectant dans des veines de quatre lapins 0 gr. 025 de salvarsan, a trouvé, dans la totalité du sang du premier animal, 1 mgr. 1 d'As au bout d'une heure et demie ; dans celui du deuxième, 0 mgr. 8 au bout de quarante heures ; dans le sang du troisième, absence d'As au bout de trois jours et dans le sang du quatrième, 0 mgr. 5 au bout de huit jours.

Löhlein (1911) aussi a injecté à des lapins du salvarsan, à des doses thérapeutiques ; il a pu trouver, par la méthode

de Gosio, de l'As dans le sang, 17 jours après injection intra musculaire de salvarsan, 24 heures après injection intra-veineuse, mais non plus 48 heures ni 23 jours après.

Fischer et Zernick (1911) ont montré que, dans ces conditions, il doit se produire dans les organes un dépôt d'As, d'où celui-ci regagne peu à peu le cours de la circulation; ils ont vu aussi que des traces d'As peuvent circuler dans le sang sans qu'on puisse en mettre en évidence dans les urines jusque un an après l'injection.

Stümpke et Siegfried (1911) ont trouvé de l'As dans le sang pendant un ou deux jours seulement après l'injection; cependant ils purent en déceler des traces plus tard exceptionnellement: ils en ont déduit que ces traces provenaient des viscères par à-coups.

Ullmann (1913) a décelé le métalloïde dans le sang jusque 11 et 22 jours après injection intra-péritonéale de salvarsan; mais, après injection intra-veineuse, il n'en a décelé que des traces impondérables, sauf au cours des premières heures suivant l'introduction du médicament; aussi pense-t-il que le sang ne constitue qu'un lieu de passage et non un lieu de dépôt de l'As.

Riebes (1913) n'en a trouvé, par la méthode de Gosio, qu'au maximum pendant 40 heures après l'injection.

Pour Benedict (1914), la plus grande partie du salvarsan disparaît du sang au bout de 3/4 d'heure.

Chez 17 sujets ayant reçu des doses de salvarsan intra-veineux, variant entre 0 gr. 25 et 0 gr. 90, Adler (1914) a constaté l'absence d'As dans le sang, au plus tôt 24 heures après l'injection; en moyenne 36 à 48 heures après; cependant, il a pu en trouver une fois au bout de 16 jours.

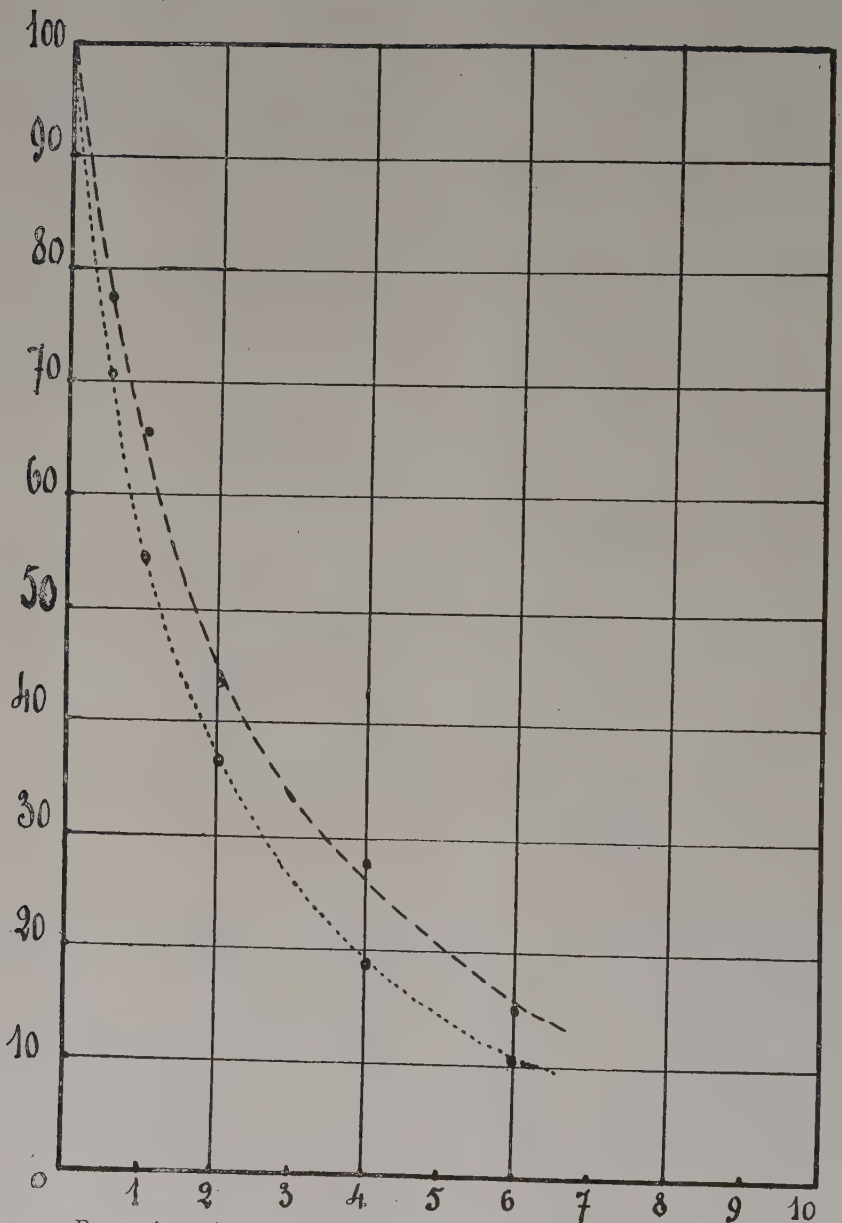
Chez la chèvre, Young (1915) a pu déceler l'As 19 et 21 jours après injection de 0 gr. 90 de salvarsan.

Myers (1919), après injection de salvarsan et de néosalvarsan, a toujours trouvé dans le sérum des quantités d'As supérieures à celles qu'il a trouvées dans les globules.

Mehrtens (1919), dans quatre cas, a obtenu les moyennes suivantes pour 100 $^{c}/_{m^3}$ de sang, après injection intra-veineuse de 60 cgr. d'arsphénamine : 0 mgr. 97 au bout de 5′ ; 0 mgr. 48 au bout de 15′ ; 0 mgr. 18 au bout de 30′ ; 0 mgr. 077 au bout d'une heure ; 0 mgr. 030 au bout de 4 h. ; 0 mgr. 011 au bout de 12 h. ; 0 mgr.009 au bout de 24 h. ; 0 mgr. 000 au bout de 48 h. Il a constaté que le sang contient des quantités d'As bien plus élevées et de façon plus prolongée après administration rectale de 4 gr. de néoarsphénamine.

Tout dernièrement (1923), Léonard Brahme a effectué un grand nombre de dosages de l'As dans le sang après injections intra-veineuses de néosalvarsan ; il a montré qu'on en trouve de grandes quantités une demi-heure après l'injection (correspondant à 82 et 97 mgr. pour le sang total après injection de 115 mgr. de métalloïde) ; elles diminuent très rapidement au cours des 12 premières heures, pour devenir très faibles au bout de ce laps de temps. Après injection de 15 cgr. de néosalvarsan, on ne trouve plus d'As dans le sang au bout de 24 heures ; après injection de 30 à 45 cgr., on peut en déceler pendant 48 à 96 heures ; après injection de 60 cgr., pendant 120 heures ; si cette dose est répétée une deuxième fois, pendant 168 heures ; si elle est répétée une troisième fois, pendant 216 heures. L'As circulant paraît augmenter de quantité et persister plus longtemps dans le sang, non seulement quand on élève les doses du produit injecté, mais encore du fait de la répétition des doses : la cause en serait dans la saturation progressive des organes où l'As se dépose.

Courbes représentant la disparition de l'arsenic du sang après injections intra-veineuses de 0 gr. 60 de néosalvarsan (d'après Léonard Brahme).



Proportions (pour 100 d'As injecté) persistant dans le sang au cours des premières heures qui suivent { ..... une 1re injection. ——— une 2e injection.

Proportions d'As contenues dans le sang après deux injections de néosalvarsan pratiquées a une semaine d'intervalle (calculées d'après les chiffres donnés par Léonard Brahme).

Quantité d'As injecté	Quantité d'arsenic retrouvée au bout de					
	½ heure	1 heure	2 heures	4 heures	6 heures	
116 mgr. (60 cgr. néo)	$82^{mgr}4$	$61^{mgr}8$	$42^{mgr}23$	$21^{mgr}63$	$11^{mgr}33$	représent.
	71 %	53,2 %	36, 4%	18,6 %	10,2 %	de As inj.
116 mgr. (60 cgr. néo)	$97^{mgr}85$	$76^{mgr}12$	$49^{mgr}95$	$31^{mgr}93$	$16^{mgr}48$	représent.
	84,35 %	65,7 %	43,06 %	27,52 %	14,2 %	de As inj.

Ajoutons seulement à ces conclusions que les traces d'As que certains auteurs ont trouvées dans le sang, plusieurs jours, plusieurs semaines ou même plusieurs mois (Heuser) après administration d'arsénobenzène, peuvent provenir de l'As fixé sur les tissus, mais il faut, pour affirmer cette origine, être sûr que ces très faibles traces ne proviennent pas de l'alimentation, qui est susceptible, comme l'ont montré Bang et Brahme, d'introduire dans le sang des quantités de métalloïde pouvant atteindre le chiffre de 0 mgr. 1 au maximum pour toute la masse sanguine.

Il va de soi qu'après administration du produit par une voie telle que l'absorption s'étend sur une période de plusieurs heures ou plusieurs jours (voies parenchymateuse ou rectale) la durée de présence de l'As dans le sang se trouve considérablement allongée.

β *Recherches ayant trait à la présence dans le sang de l'arsénobenzène, déterminé par les réactions de la fraction organique de la molécule.*

Abelin (1912), par une modification de sa réaction colorée, trouve que celle-ci, positive une minute après l'injection veineuse de salvarsan, se maintient telle pendant une heure, pour devenir indécise au bout de 1 h. 1/2; au bout de 2 h. 1/4, elle est constamment négative.

Riebes (1913), par la même méthode, eut toujours un résultat négatif 3 heures après l'injection; cependant, à la suite d'une série d'injections, il put encore obtenir une réaction positive au bout de 4 heures. Stern (1916) observa une fois le même fait, après une injection unique de 0 gr. 3 de salvarsan.

Stühmer (1914) a utilisé la réaction d'Ehrlich-Bertheim; il a montré que le salvarsan acide, injecté par voie veineuse disparaît très rapidement du sang (en moins de 24 heures), par suite de sa précipitation et de son dépôt dans les capillaires du poumon. Par contre, cette précipitation ne se produit ni avec les solutions alcalines de salvarsan, ni avec le néosalvarsan; aussi obtient-il, dans le sérum, après injection de ces produits, une réaction forte pendant 6 à 7 heures, après quoi elle diminue, pour devenir négative seulement le troisième jour pour le salvarsan et déjà au bout de 24 heures pour le néosalvarsan, qui est plus rapidement éliminé.

Treupel (1915) a étudié, par la méthode d'Abelin, la présence du salvarsan dans le sang, injecté par voie intra-veineuse et dissous, tantôt dans l'eau distillée, tantôt dans du sérum (selon la méthode de Spiethoff); il a pu montrer que la réaction positive dure d'autant plus longtemps qu'on injecte des

doses plus élevées de salvarsan et qu'elle est aussi plus long temps positive avec les solutions aqueuses qu'avec les solu tions dans le sérum; c'est ainsi qu'après des injections de salvarsan, à des doses de 0 gr. 1, 0 gr 2, 0 gr. 3 et 0 gr. 4, la réaction reste positive en moyenne respectivement pendant 8 h., 9 h. 1/2, 10 h. 1/2 et 12 heures pour les solutions sériques, alors qu'elle persiste pendant 9 h. 1/2, 11 h. 1/2, 12 h. 1/2 et 13 h. 1/2 pour les solutions aqueuses; il en conclut qu'en solution sérique, le salvarsan est plus rapidement et plus facilement assimilé qu'en solution aqueuse.

Enfin Bœcker (1916), utilisant tantôt la réaction d'Abelin, tantôt celle d'Ehrlich-Bertheim, a trouvé que la quantité de salvarsan décelée dans le sang du lapin ou du cobaye représente, deux heures après l'injection, le tiers de la dose injectée; il n'a obtenu que rarement une réaction positive au bout de 24 heures Chez l'homme, il n'a retrouvé dans le sang, deux heures après l'injection, qu'un sixième de la dose injectée.

De l'ensemble de ces travaux, il paraît résulter que la molécule organique des arsénobenzènes disparaît du sang parallèlement à l'As, mais notablement plus vite; il faut noter toutefois que ces réactions colorées sont nettement moins sensibles que les méthodes qui permettent de doser l'As métalloïdique En tout cas, comme le constate Brahme, il semble bien que « le salvarsan, tout au moins pendant les premières heures après l'injection, ne subit pas de modification profonde et que ces réactions colorées témoignent que le composé est assez peu modifié, en majeure partie, pour conserver les caractéristiques de la molécule de salvarsan ».

Et ceci nous amène à considérer maintenant :

γ *Les travaux ayant trait aux modifications physico-chimiques que subit la molécule arsénobenzolique dans le milieu sanguin.*

Danysz (1917) dit qu'elle doit subir dans l'organisme deux réactions successives : formation d'un précipité, puis redissolution de ce précipité, qui a pour résultat de donner des sels solubles dans les milieux neutres et non précipitables par les substances de l'organisme ; elle résulterait de la combinaison des arsénos avec certaines bases organiques et de leur sulfonation, qui a pour conséquence de former des composés très stables, solubles dans les milieux neutres et ne précipitant pas par les sels.

Pomaret (1920) dans un important travail, montre que les arsénobenzènes subissent dans l'organisme deux destinées différentes : une fraction A restée soluble et libre est rapidement éliminée sans présenter de changement dans son architecture moléculaire. Une autre fraction B est insolubilisée et fixée : en effet, la fonction phénol des arsénos, bien qu'alcalinisée lors de l'emploi du 606, n'est que théoriquement transformée en dérivé disodique par suite de phénomènes de dissociation hydrolytique étudiés par Bongrand ; l'alcalinisation est toujours insuffisante pour bloquer la phénolicité et empêcher la précipitation d'un complexe d'adsorption protéino-arsénophénolique aux dépens des albumines du sérum par suite de la présence dans le sang de sels non saturés et de CO^2 libre. Il en est de même pour les novarsénobenzènes dont les chaînes latérales inhibent la phénolicité en milieu neutre, mais non en milieu acide. La formation de ce floculat explique les accidents immédiats colloïdoclasiques qu'on observe après injection de ces substances dans certaines conditions.

En tout cas, il est fixé par les tissus, en particulier par le foie; le complexe est alors dissocié; quant à la molécule dioxydiamino-arsénobenzène, elle subit des phénomènes de conjugaison (phényl-sulfate ou glycuronate) masquant la fonction phénolique. La fonction amine reste libre comme le montrent les réactions de diazotation. Quant à la chaîne latérale du 914, monométhylènesulfonique, elle se libère et s'élimine isolément sous forme de formiate et d'hyposulfite.

Mais surtout une fraction de la molécule arsénobenzénique subit, par rupture, des valences échangées entre les deux atomes d'As une transformation en métaaminoparaoxyphénylarsenoxyde, spirillicide puissant, qui, quoique formé dans une faible mesure, explique l'action thérapeutique des arsénobenzènes; cette modification peut être schématisée comme suit:

R — As = As — R donne lieu à 2 (R — As = O) spirillicide toxique; puis à 2 [R — AS = O (OH)] corps non
OH
spirillicide peu toxique..

Toutes ces modifications se passent donc au niveau des tissus où une partie du composé arsénobenzolique s'est trouvée fixée; d'où l'intérêt que présente l'étude de cette fixation dans les viscères, à laquelle nous allons passer maintenant.

b) Fixation dans les tissus

F. Blumenthal (1907) a montré que si l'atoxyl quitte, pour la majeure partie, l'organisme sans modification, il reste pour une petite portion dans l'organisme sous diverses formes de désintégration et aussi sous forme d'As minéral; il ne s'en fixe pas dans le cerveau.

Fischer et Hoppe (1909) ont trouvé qu'après traitement par le salvarsan, le foie est l'organe qui contient le plus d'As. La

quantité retenue est faible en ce qui concerne l'arsénophényl glycine, ce corps quittant l'organisme rapidement et presque complètement.

Mouneyrat (1910) trouve de l'As dans le foie, les muscles, les centres nerveux après injection de divers arsénos ; il pense que le groupe NH^2, greffé sur la molécule des arsénos les rendrait particulièrement neurotropes. Disons de suite que cette opinion a été contredite par tous les travaux ultérieurs

Bornstein (1911) conclut de ses recherches que le salvarsan reste plus longtemps dans l'organisme animal que l'atoxyl et l'arsacétine, surtout après injection intra-musculaire. Chez des lapins, qui avaient reçu 0 gr. 025 de salvarsan par kg. en injection intra-veineuse, il a trouvé des quantités d'As décroissant depuis une demi-heure jusqu'à 8 jours après une injection, avec prédominance dans le foie, les reins, la rate et le sang. Chez un homme, mort huit jours après une injection, il a trouvé des proportions analogues d'As dans le foie, les reins et la rate.

Morel, Mouriquand et Policard (1912) trouvent que l'As s'accumule surtout dans le foie, qui en contient trois à quatre fois plus que le rein (lésions de cytolyse des cellules hépatiques). Le neurotropisme du 606, insignifiant pour le cerveau, serait beaucoup plus marqué pour la moëlle et le bulbe.

Ullmann (1913) démontre la présence d'As dans certains organes, chez l'animal, quel que soit le mode d'injection. présence constante dans le foie et en quantités nettement plus grandes après injections répétées qu'après injection unique, après injection intra-veineuse qu'après injection parenchymateuse. Cependant ces quantités sont très petites en comparaison de celles qu'on trouve dans les empoisonnements par l'As minéral. Dans les reins, Ullmann n'a trouvé d'As qu'après

injections répétées de quantités élevées de salvarsan et seulement à l'état de traces. Il en conclut que l'avidité de l'épithélium rénal pour le salvarsan est faible. Cependant, nous avons eu la curiosité de calculer, d'après ses chiffres la valeur de l'As fixé sur 1gr. de chacun de ces deux organes et obtenu les résultats suivants :

1° Après injection intramusculaire :

Durée de survie :		12 jours	10 jours	28 jours	8 jours
Foie	Quantité totale d'As.....	0,4	0,8	0,5	2,1
	Quantité par gr.....	0,008	0,027	0,016	0,035
Reins	Quantité totale d'As.....	0,15	0,3	0,18	1,25
	Quantité par gr.....	0,013	0,04	0,0225	0,1

2° Après injection intrapéritonéale :

Durée de survie :		22 jours
Foie	Quantité totale d'As.....	0,85
	Quantité par gr.....	0,0265
Reins	Quantité totale d'As.....	0,2
	Quantité par gr.....	0,018

3° Après injection intraveineuse :

Durée de survie :		12 minutes	quelques minutes
Foie	Quantité totale d'As.....	2,8	4,8
	Quantités par gr.....	0,0325	0,1143
Reins	Quantité totale d'As.....	0,2	0,4
	Quantité par gr.....	0,0166	0,0363

On peut voir, à la lecture de ces chiffres, que si le foie est encore l'organe qui fixe le plus d'As eu égard à sa masse totale, le rein contient proportionnellement à son poids des quantités plus élevées de toxique dans tous les cas d'injection

intra-musculaire : cependant, ce n'est sans doute pas à la voie d'introduction du toxique qu'est due la différence dans la fixation de l'As ; la prédominance de la localisation du métalloïde dans le foie n'est sans doute manifeste dans les deux cas d'injection intra-veineuse qu'en raison de la rapidité avec laquelle la mort a fait suite à l'injection.

Dans un de ces deux derniers cas, le tube digestif avait fixé une très grande quantité d'As (trois fois plus que le foie).

Le sang, dans les mêmes conditions, contenait aussi de notables proportions du métalloïde ; mais il n'en contenait plus dans les autres cas.

Le myocarde constamment et la plupart du temps les muscles striés, les os, les testicules renferment des traces d'As. La peau n'en fixe que des traces infinitésimales : la sueur en est exempte.

L'encéphale n'en contiendrait jamais quand il est débarrassé de toute trace de sang.

En résumé, Ullmann ne trouve à différentes époques, après injection d'arsénobenzol chez l'homme ou les animaux, d'As en quantité notable que dans les organes d'élimination : foie, reins et tractus gastro-intestinal.

Riebes (1913), lui aussi, n'a jamais eu de résultat positif avec le cerveau. En moyenne, le séjour du salvarsan dans l'organisme animal est nettement plus long que celui de l'atoxyl et de l'arsacétine. Après injection intra-veineuse, les dépôts secondaires sont formés en quantité sensiblement plus grande qu'après injection intra-musculaire ; néanmoins ces dépôts seraient trop faibles pour avoir une action thérapeutique notable. A la suite d'injections répétées, les organes verraient s'accroître leur pouvoir fixateur de l'As, surtout le foie.

Jeanselme, Vernes, R. Bertrand et Bloch (1913) après destruction des matières organiques par la méthode de A. Gautier, ont dosé l'As par l'appareil de Marsh; de leurs recherches, faites sur des sujets morts d'affections aiguës après injection intra-veineuse de 606, ils concluent que l'As se fixe dans la rate, le foie, le système nerveux ou le poumon, suivant les cas, sans qu'on en puisse fournir la raison; il semblerait que, lorsque le rein ne remplit plus son rôle d'émonctoire, l'As s'y accumule et que, d'autre part, il circule plus longtemps et en plus grande quantité dans le sang.

Stühmer (1914) a recherché le salvarsan dans les tissus par la réaction de Ehrlich-Bertheim. En ce qui concerne les solutions acides de salvarsan, il trouve qu'à la suite de l'injection d'une solution concentrée, le produit est précipité presque entièrement dans les capillaires pulmonaires; après injection d'une solution étendue, le foie et la rate prennent une part essentielle à l'emmagasinement du 606; après injection de solution alcaline de 606, des proportions assez fortes s'en retrouvent dans le poumon, le foie et la rate; moindres dans le rein, le cœur et les intestins; rien ailleurs; après injection de néo-salvarsan, la répartition est encore plus uniforme dans le foie, la rate, les reins, l'intestin, les poumons; à noter sa présence considérable dans les méninges, ce qu'on n'observe pas avec le salvarsan; absence dans les glandes et le système nerveux.

A noter aussi que la fixation du salvarsan croît avec la répétition des injections: il se développe ainsi une organotropie relative.

Enfin, la présence du salvarsan dans le liquide céphalo-rachidien, affirmée par Tinel et Leredde, n'a pu être confirmée par Riebe.

Récemment Kohn-Abrest, Sicard et Paraf (1921) ont dosé l'As dans les viscères de personnes qui avaient été traitées plus ou moins longtemps avant leur mort par les arsénobenzols. Les procédés de destruction utilisés ont été, soit celui au chlorate de potasse et à l'acide chlorhydrique (d'après Ogier), soit celui au mélange sulfonitrique (d'après Denigès), soit celui par calcination en présence de magnésie et de nitrate de magnésie (Kohn-Abrest). De leurs analyses, ils concluent que l'élimination des novarsénobenzols en injection intra-veineuse est très rapide et qu'elle est ralentie de moitié lorsqu'il s'agit d'injections sous-cutanées. Les organes où ils ont trouvé l'As sont, par ordre de teneur croissante: les poumons, les intestins, la rate, le rein, le foie. Quant au cerveau, en cas de traitement intra-veineux, quelles qu'en soient la durée et l'intensité, ce viscère ne contient pas de traces notables d'As, ou tout au plus des doses relativement très faibles (0 mgr. 2); mais il en contient plus souvent et en doses plus élevées (0 mgr. 2 à 0 mgr. 75) après traitement sous-cutané. La présence dans l'encéphale de doses d'As atteignant plusieurs milligrammes, aurait une signification pathologique et constituerait un indice d'intoxication. Au total, après traitement novarsénobenzolique, on ne trouvait, dans l'ensemble des viscères, à partir du deuxième jour suivant la dernière injection, qu'une quantité d'As atteignant rarement 1 cgr.; cependant, ils ont pu en déceler une fois plusieurs centigrammes dans les viscères d'une personne qui avait succombé neuf jours après la dernière injection d'une série de novarsénobenzols. La recherche de l'As dans le liquide céphalo-rachidien de sujets en cours de traitement novarsénical ordinaire a donné des résultats négatifs.

Ceci nous amène à considérer les travaux, récents pour la

plupart, qui ont trait au passage de l'As dans le système nerveux et le liquide céphalo-rachidien.

S. Mac Intosh et P. Fildes ont constaté, qu'après des injections intra-veineuses de 606 et de 914 chez l'homme et les animaux, même après injections intra-veineuses répétées, on ne peut trouver d'As dans le cerveau; ce phénomène ne serait pas dû à un défaut d'affinité entre le cerveau et le médicament, mais à une incapacité pour ce dernier à pénétrer dans la substance du cerveau; les expériences in-vitro et les effets toxiques des injections intra-durales montrent en effet que la fixation de l'As par le cerveau a lieu aussi facilement que par le foie.

Pour le liquide céphalo-rachidien, sur 33 malades de Ravaut, Desmoulières (1912) décèle de l'As seulement chez 2 malades présentant de grosses réactions du liquide céphalo-rachidien, 11 mois et 3 mois après la dernière injection de 606.

Engman, Bulman, Gorham et Davis (1913) n'ont jamais trouvé d'As dans des conditions analogues.

Sachs (1917), par contre, déclare qu'on constate la présence d'As dans le liquide céphalo-rachidien quelques instants après son introduction dans les veines.

H. Barbat (1918) retrouve de l'As dans le liquide céphalo-rachidien en faisant suivre les injections intra-veineuses de 606 d'une ponction lombaire.

Enfin L. Brahme (1923), après injection intra-veineuse de néosalvarsan, n'a pu mettre d'As en évidence dans le liquide céphalo-rachidien lorsque celui-ci ne donnait aucun signe d'irritation méningée. Il a pu le faire par contre dans presque tous les cas où ces signes existaient: la quantité du métalloïde décelée variait entre 3 et 35 millièmes de mgr. pour 10 c/m^3

de liquide (quantité bien inférieure à celle qu'on peut injecter par voie intra-rachidienne : jusqu'à 1 et 2 mgr.). La quantité d'As qu'on retrouve dans le liquide céphalo-rachidien représente de 10 à 35 % de celle qui se trouve au même moment dans un volume égal de sang ; cette proportion est bien inférieure à celle qu'on observe avec l'arsenic minéral et où elle varie entre 63 et 120 %.

Somme toute, l'As uni à une chaîne cyclique dans les arsénobenzènes paraît se comporter, en ce qui concerne sa fixation dans les tissus, d'une façon bien plus voisine de l'As minéral que de l'As méthylé des cacodylates. En règle générale, surtout après injection d'une dose massive, l'organe qui fixe le plus d'As est le foie ; mais ici aussi cette prédominance sur les autres viscères est beaucoup moins marquée si on considère la quantité de métalloïde fixée proportionnellement au poids ; de même elle s'atténue aussi par l'effet du temps écoulé depuis l'introduction du composé arsenical dans le courant sanguin pour disparaître quelques fois, le rein et la rate passant alors du deuxième au premier rang. L'ordre dans lequel on peut ranger les tissus, selon la quantité d'As qu'ils contiennent, est très analogue à celui que l'on peut dresser en ce qui concerne l'As minéral : foie, rein, rate, tube digestif, poumons, cœur, muscles, système nerveux. En ce qui concerne le liquide céphalo-rachidien, l'As arsénobenzolique paraît y passer encore moins facilement que l'As minéral.

Cependant, ici aussi, on observe des exceptions telles que celles notées par Mouneyrat, Jeanselme et ses collaborateurs. Nous n'avons trouvé aucune indication concernant les causes qui régissent ces modalités exceptionnelles de la répartition de l'As.

CHAPITRE II

RECHERCHES PERSONNELLES CONCERNANT LA FIXATION DE L'AS ARSÉNOBENZOLIQUE

A. — Fixation de l'As sur le foie dans le cas ou l'injection arsenicale précède la nécrose provoquée de la glande

Or, il est assez curieux de noter qu'on ne semble pas avoir observé chez l'animal sain, sacrifié en pleine santé, ces inversions dans la répartition de l'As telles que le cerveau passe avant le foie dans l'ordre des organes contenant le métalloïde, tandis que ces faits ont été rencontrés chez l'homme mort à la suite de diverses maladies : tel le cas de Jeanselme, où la quantité d'As fixée par 100 gr. d'organe, n'était que de 0 mgr. 005 pour le foie, alors qu'elle atteignait 0 mgr. 086 pour la moëlle et 0 mgr. 05 pour le cerveau : or dans ce cas, à l'autopsie, le lobe droit du foie était énorme, couvert de cicatrices étoilées et présentait de la dégénérescence amyloïde, le lobe gauche était petit et atrophié ; dans une autre observation, où le rein était l'organe qui avait fixé le plus d'As, Jeanselme attribue ce fait à l'existence d'une néphrite interstitielle ayant entraîné un retard dans l'élimination de l'As par les urines.

Nous pouvions aussi rapprocher de ces cas ceux qui ont été consignés pour l'As minéral : c'est ainsi que les deux seules fois où le professeur Garnier a observé des proportions d'As plus fortes dans le cerveau que dans le foie concernaient des phtisiques à la période ultime de l'évolution de leur maladie, c'est-à-dire à un moment où les viscères et le foie en particulier présentent des insuffisances fonctionnelles très marquées.

Nous avons alors supposé que ces troubles fonctionnels seraient peut-être susceptibles d'expliquer les phénomènes envisagés et, dans une première série d'expériences, nous nous sommes proposé de chercher quel serait le retentissement d'une insuffisance hépatique aiguë sur la fixation de l'As localisé au préalable sur le foie.

Dans ce but, nous avons recouru à la méthode exposée et utilisée par G.-H. Roger, à la suite de Denys et Strubbe et de Pick, méthode qui consiste à provoquer une nécrose aiguë de la glande par injection dans les voies biliaires de solutions d'acides dilués ; la solution employée a été celle d'acide acétique à un taux de 1,5 à 2 % préconisée par Roger ; l'animal ainsi traité, et qui paraît tout d'abord peu incommodé, succombe au bout de quelques heures, après avoir présenté quelques convulsions terminales.

Le taux de 1,5 % nous a paru préférable chez le lapin pour permettre une survie de 6 à 8 heures. Chez le chien, il faut une solution à 2 % et à dose assez élevée (30 à 40 $\%_m$) pour obtenir le résultat cherché.

L'animal recevait d'abord une injection intra-veineuse de novarsénobenzol ; deux heures après on pratiquait l'injection de la solution acétique dans les voies biliaires.

Nous avons vérifié auparavant, sur un chien, que deux heures après l'injection intra-veineuse de novarsénobenzol, une

quantité importante du produit arsenical était déjà fixée dans les tissus et en particulier par le foie.

Les résultats des analyses sont consignés dans les tableaux suivants : une 1^re^ colonne y désigne les organes analysés ; une 2^e^ indique le poids de ces organes ; une 3^e^ la quantité totale d'As fixée sur chacun d'eux ; une 4^e^ la proportion entre la quantité d'As fixée sur chaque viscère et la quantité d'As injectée, exprimée par rapport à 100 ; une 5^e^ le rapport entre la quantité d'As de chaque viscère et celle du foie, celle-ci étant ramenée à 100 ; une 6^e^ la quantité d'As décelée par gramme d'organe ; enfin, une 7^e^ le rapport entre la quantité d'As fixée par un gramme d'organe et celle fixée par un gramme de foie, celle-ci étant encore exprimée par 100. Les chiffres placés entre parenthèses dans la 5^e^ et la 7^e^ colonne indiquent l'ordre de préséance des divers viscères dans la fixation du métalloïde.

OBSERVATION I

(Sujet VII, Analyses 158 à 170). Un chien de 18 kg. reçoit, à 9 heures, une injection intra-veineuse de 0 gr. 30 de novarsénobenzol, représentant environ 60 mgr. d'As ; il est tué par électrocution deux heures après.

Tableau.

Organe	Poids	Quantité d'As fixé	Proportion par rapport à l'As injecté	Proportion par rapport à l'As du foie		Quantité d'As par gr. d'organe	Prop. entre l'As d'un gr. d'organe et d'un gr. de foie	
		mgr.	%			mgr.		
Foie	400 gr.	12,6	21	100	(1)	0,0315	100	(1)
Bile (de la vésicule)	15 c/m³	3,6	6			0,6		
Les deux reins	80 gr.	0,8	1,33	6,42	(4)	0,01	31,77	(4)
Urine (de la vessie)	10 c/m³	1,125	1,87			0,1125		
1re partie de l'I. grêle	225 gr.	2,1	3,5	16,66	(2)	0,0093	29,55	(5)
Son contenu	40 gr.	1,8	3			0,045		
2e partie de l'I. grêle	130 gr.	0,975	1,62	7,81	(3)	0,0075	23,80	(6)
Son contenu	25 gr.	0,2	0,33			0,008		
Colon	50 gr.	0,525	0,875	4,16	(6)	0,0105	33,33	(3)
Son contenu	7 gr.	0,015	0,025			0,0025		
Estomac	157 gr.	0			(8)			(8)
Pancréas	40 gr.	0,2	0,33	1,57	(7)	0,005	15,9	(7)
Rate	36 gr.	0,75	1,25	5,95	(5)	0,0208	69,23	(2)
Total		24,69	41,15					

[Notons en passant la parfaite concordance de nos chiffres de fixation de l'arsenic sur les tissus avec ceux que donne Brahme chez l'homme concernant la disparition de l'As hors du sang. Brahme ne retrouve plus en effet, deux heures après l'injection, dans le sang, qu'une quantité de métalloïde correspondant pour la masse totale du sang à 40 % en moyenne de l'As injecté. Or, à ce même moment, nous trouvons dans les viscères abdominaux de notre chien plus de 40 % de la dose d'As injectée. Si nous y ajoutons 10 % pour la masse musculaire et 2,5 % pour les viscères intra-thoraciques, chiffres qui n'ont rien d'exagéré (voir l'observation IV), on voit que nous retrouvons la majeure partie de l'As manquant. Ceci confirme bien l'opinion de Brahme, suivant lequel le métalloïde disparaît du sang par fixation au niveau des tissus de l'économie.]

OBSERVATION II

(Sujet VIII, Analyses 171 à 181). Un chien de 15 kg. reçoit, à 9 heures, 0 gr. 30 de novarsénobenzol en injection intra-veineuse A 11 heures intervention (1) (Docteur Hermann), le cholédoque étant ligaturé au ras du duodénum, on injecte dans le canal 10 $\%_m^3$ d'acide acétique à 2 %; le cystique n'ayant pas été ligaturé, une grande partie de la solution acétique a dû filer dans la vésicule Aussi l'animal survit; il est tué cinq jours après. A l'autopsie on trouve dans le péritoine un épanchement hématique d'environ 200 $\%_m^3$. Le foie est congestionné et marbré. Légère congestion intestinale. Les déjections de l'animal ont été recueillies depuis l'opération jusqu'à la mort (2).

---

(1) Les interventions sur le chien ont été pratiquées sous anesthésie à la chloralose.

(2) Nous n'avons plus analysé séparément comme dans l'observation précédente les parois du tube intestinal et leur contenu; outre que cette séparation est difficile à réaliser, elle perd beaucoup de son intérêt lorsque, après ligature du cholédoque, la bile ne pénètre plus dans l'intestin et que l'intervalle entre l'injection et la mort de l'animal étant assez considérable, il a pu se passer des phénomènes de réabsorption aux dépens de l'As éliminé dans la lumière intestinale. Pour l'estomac, nous l'avons analysé tel quel lorsque l'animal était à jeun. Lorsqu'il venait de prendre un repas, nous avons vidé l'estomac de son contenu avant de procéder à son analyse.

Organe	Poids	Quantité d'As fixé	Proportion par rapport à l'As injecté	Proportion par rapport à l'As du foie		Quantité d'As par gr. d'organe	Prop. entre l'As d'un gr. d'organe et d'un gr. de foie	
		mgr.	%			mgr.		
Foie	480 gr.	3,6	6	100	(1)	0,0075	100	(2)
Les deux reins	100 gr	1,2	2	33,33	(2)	0,012	160	(1)
Urines (de 5 jours).	2 l. 5	25	41,66			0,01		
I. grêle (et contenu).	242 gr.	0,3	0,5	8,33	(5)	0,0012	16	(6)
Colon (et contenu)..	85 gr.	0,4	0,66	11,11	(4)	0,0047	62,66	(4)
Fèces (des 5 jours)..	150 gr.	2,7	4,5			0,018		
Estomac	110 gr.	0,45	0,75	12,5	(3)	0,004	53,33	(5)
Pancréas	25 gr.	0	0	0	(9)	0	0	(9)
Rate	20 gr.	0,125	0,21	3,47	(7)	0,00625	83,33	(3)
Cerveau	64 gr	0,0375	0,062	1,04	(8)	0,00058	7,73	(8)
Epanchement péritonéal hématique	200 c/m³	0,17	0,28	4,72	(6)	0,00085	11,33	(7)
Total		33,9825	56,637 (1)					

(1) Ce chiffre, très légèrement supérieur à celui que donnerait l'addition des chiffres de la colonne au dessous duquel il est placé, a été calculé directement d après la quantité globale d'As mise en évidence.

OBSERVATION III

(Sujet IX, Analyses 182 à 192). Lapin de 1 kg. 3, reçoit à 9 heures une injection intra-veineuse d'environ 75 mgr. de novarsénobenzol, représentant approximativement 15 mgr. d'As. A 11 heures, intervention (Docteur Hermann) : on pratique la ligature du cholédoque au ras de l'intestin et celle du cystique au ras de la vésicule; puis on injecte dans le cholédoque 5 $\%_m^3$ d'une solution d'acide acétique à 2 %; toute la surface du foie paraît aussitôt piquée de points blanchâtres. Mort de l'animal à 16 heures. A l'autopsie, vérification de l'opération; le foie paraît injecté macroscopiquement dans toutes ses parties. Une faible quantité d'urine, émise par l'animal de 11 heures à 16 heures, a été recueillie, les animaux étant placés, dans l'intervalle entre l'opération et la mort, dans des cages spéciales, destinées à recueillir les excrétions des sujets en expérience.

Organe	Poids	Quantité d'As fixé	Proportion par rapport à			Quantité d'As par gr. d'organe	Prop. entre l'As d'un gr. d'organe et d'un gr. de foie	
			l'As injecté	l'As du foie				
		mgr.	%			mgr.		
Foie	45 gr.	1,5	10	100	(1)	0,0333	100	(1)
Les deux reins.....	12 gr.	0,27	1,8	18	(5)	0,0224	67,26	(3)
Urines	$8^{c}/_{m^3}$	0,012	0,08			0,0015		
I. grêle (et contenu).	43 gr.	1,26	8,4	84	(2)	0,0293	87,38	(2)
Gros I. (et contenu).	165 gr.	0,3125	2,08	20,8	(4)	0,0025	7,8	(5)
Estomac (vidé).....	27 gr.	0,045	0,3	3	(6)	0,0025	7,8	(5)
Rate	3 gr	0	0	0	(8,	0	0	(8)
Cerveau	8 gr.	0	0	0	(8')	0	0	(8')
Muscles (30 % du corps) (1).....	390 gr.	0,975	6,5	65	(3)	0,0025	7,8	(5)
Cœur	8 gr.	0	0	0	(8'')	0	0	(8'')
Poumons	7 gr.	0,035	0,23	2,33	(7)	0,005	15,6	(4)
Total.....		4,4095	29,39					

(1) L'analyse des muscles a porté sur un prélèvement effectué dans la masse musculaire de la cuisse; la quantité totale de muscle a été évaluée à 30 % du poids total de l'animal.

En comparant les résultats de ces analyses entre eux, on constate tout d'abord que, chez les animaux à foie nécrosé aussi bien que chez l'animal sain, le foie garde le premier rang en ce qui concerne la fixation totale d'As. Si la teneur du foie en As proportionnellement au poids est moins élevée chez les premiers que chez le dernier, il faut noter que la survie, après injection du composé arsenical, qui est pour celui-ci de deux heures seulement, comporte pour ceux-là sept heures (lapin) et cinq jours (chien) : or nous savons que la prédominance du foie baisse au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'époque de l'injection, en particulier au profit du rein.

En tout cas, la faible quantité d'As décelée dans le cerveau du chien opéré, son absence dans celui du lapin, montrent bien que la *nécrose aiguë ou subaiguë du parenchyme hépatique est impuissante à déplacer hors de la glande l'As qui y est fixé de façon à en faciliter le transfert sur d'autres organes tels que les centres nerveux.*

B. — Fixation de l'As sur le foie dans le cas ou l'injection arsenicale est postérieure a la nécrose provoquée de la glande

Mais, si la dégénérescence aiguë artificielle n'influe en rien sur l'As déjà fixé sur le tissu de la glande, il n'en serait peut-être pas de même si on intervertissait l'ordre des facteurs et dans une deuxième série d'expériences, qui a porté sur un chien et deux lapins, nous avons d'abord pratiqué l'injection intra-cholédocienne acétique et ensuite seulement introduit le produit arsenical dans l'organisme. Les résultats en sont consignés dans les observations et tableaux qui suivent.

OBSERVATION IV

(Sujet XII, Analyses 215 à 218). Chien de 10 kg. 5 (opéré par le docteur Hermann), à 10 h. 15, ligature du cholédoque au ras du duodénum; une pince est posée sur le cystique au ras de la vésicule; injection dans le cholédoque de 40 $^{c}/_{m^3}$ d'acide acétique à 2 %; une sonde munie d'un ballonnet est placée dans la vésicule; on retire la pince posée sur le cystique. A 11 h. 15, injection intraveineuse de 0 gr. 30 de novarsénobenzol, représentant environ 60 mgr. d'As. L'animal meurt vers 20 heures. A l'autopsie, le foie paraît nettement injecté dans toutes ses parties.

Tableau.

Organe	Poids	Quantité d'As fixé	Proportion par rapport à l'As injecté	Proportion par rapport à l'As du foie		Quantité d'As par gr. d'organe	Prop. entre l'As d'un gr. d'organe et d'un gr. de foie	
		mgr.	%			mgr.		
Foie	400 gr	19,2	32	100	(1)	0,048	100	(1)
Bile (recueillie par la sonde)	25 c/m³	0,27	0,45			0,0108		
Les deux reins	70 gr.	2,85	4,75	14,84	(3)	0,0406	84,58	(2)
Urines (de la vessie)	25 c/m³	0,14	0,23			0,0392		
I. grêle (et contenu)	265 gr.	1,5	2,5	7,81	(4)	0,00562	11,7	(7)
Colon (et contenu)	100 gr.	0,64	1,06	3,33	(8)	0,0064	13,33	(6)
Estomac (vide)	120 gr.	0,66	1,1	3,43	(7)	0,0055	11,45	(8)
Pancréas	25 gr.	0,33	0,55	1,71	(10)	0,0082	17,09	(4)
Rate	28 gr.	0,22	0,366	1,14	(11)	0,0078	16,25	(5)
Cerveau	82 gr.	0	0	0	(12)	0	0	(12)
Muscle (40 % du corps)	4 kg. 2	6,72	11,2	35	(2)	0,0016	3,33	(11)
Cœur	120 gr.	0,36	0,6	1,8	(9)	0,003	6,27	(10)
Les deux poumons	140 gr.	1,2	2	6,25	(5)	0,00857	17,85	(3)
Sang recueilli	200 c/m³	1,04	1,73	5,42	(6)	0,0052	10,85	(9)
Total		35,13	58,55					

OBSERVATION V

(Sujet X, Analyses 193 à 205). Lapin de 1 kg. 5 (opéré par le docteur Hermann), à 10 heures, ligatures du cholédoque et du cystique telles qu'elles isolent deux lobes glandulaires, l'un dont le canal excréteur se jette dans le cholédoque en aval de la ligature; l'autre dont le canal se jette dans le cystique en amont de la ligature. Ces deux lobes ne sont donc pas injectés par les 5 $\%_m^3$ de solution acétique à 2 % qui sont poussés dans le cholédoque. A 10 h. 15, nous injectons dans la veine marginale de l'oreille environ 75 mgr. de novarsénobenzol, représentant environ 15 mgr. d'As: mais, par suite d'un faux mouvement, l'injection est poussée non dans la lumière veineuse, mais dans la gaîne du vaisseau. L'animal meurt à 14 heures.

A l'autopsie, épanchement hématique péritonéal consécutif à la blessure d'un vaisseau mésentérique au cours de l'intervention On peut vérifier que les deux lobes ci-dessus mentionnés sont sains; le reste du foie est manifestement injecté.

Analyses: les 27 gr. de foie sain ne contiennent que des traces d'As (1); les 35 gr. de foie altéré en contiennent 0 mgr. 195, soit 1,3 % de la dose injectée, soit 0 mgr. 00557 au gr.; 27 $\%_m^3$ de sang épanché en contiennent 0 mgr. 09, soit 0,6 % de la dose injectée, soit 0 mgr. 0033 au gr.

En dehors de ces tissus, les reins, le gros intestin, le cœur, les poumons et peut-être les muscles contiennent des traces d'As.

L'analyse n'a pu en déceler dans l'urine, l'estomac, la rate, le cerveau.

---

(1) Inférieures à 0 mgr. 025 pour les deux lobes et à 0 mgr. 001 au gramme.

OBSERVATION VI

(Sujet XI, Analyses 206 à 214). Lapin de 1 kg. 5 (opéré par le docteur Hermann) ; à 10 heures, ligatures du cholédoque au ras du duodénum, du cystique au ras de la vésicule ; injection dans le cholédoque de 8 $\%_m{}^3$ d'une solution d'acide acétique à 1,5 %.

A 10 h. 15, injection intra-veineuse de 0 gr. 30 de novarséno-benzol, représentant environ 60 mgr. d'As.

A 18 heures, l'animal se couche sur le flanc en présentant des convulsions ; la plaie de la laparotomie suinte en nappe. Mort vers 18 h. 30.

A l'autopsie, on vérifie que tout le foie est injecté.

Organe	Poids	Quantité d'As fixé	Proportion par rapport à l'As injecté	Proportion par rapport à l'As du foie		Quantité d'As par gr d'organe	Prop. entre l'As d'un gr. d'organe et d'un gr. de foie	
		mgr.	%			mgr.		
Foie	50 gr.	18	16,66	100	(1)	0,2	100	(1)
Les deux reins.....	12 gr.	2	3,33	20	(3)	0,1666	83,33	(2)
Urine (de la vessie).	$3^{c}/_{m}{}^{3}$	0,06	0,1			0,02		
I. grêle (et contenu).	70 gr.	2,1	3,5	21	(2)	0,03	15	(6)
Gros I. (et contenu)	140 gr.	1,866	3,11	18,66	(4)	0,0133	6,66	(7)
Estomac (vidé).....	38 gr	1,56	2,6	15,6	(5)	0,041	20,5	(5)
Cerveau	8 gr. 5	0	0	0	(9)	0	0	(9)
Muscles (30 % du corps).....	450 gr.	0,9	1,5	9	(6)	0,002	1	(8)
Cœur	5 gr.	0,27	0,45	2,7	(8)	0,054	27	(4)
Poumons	8 gr.	0,7	1,16	7	(7)	0,0875	43,75	(3)
Total.....		19,456	32,42					

Nous ne dissimulerons pas que ces résultats n'ont pas laissé de nous étonner grandement : car nous pensions *a priori* que la nécrose apporterait une gêne à la fixation de l'As sur le foie ; or les observations IV et VI sont celles qui nous ont fourni les proportions d'As les plus élevées fixées sur le foie Quant à l'observation V, où nous n'avons pu déceler dans les organes de grandes quantités de métalloïde, sans doute par suite de l'injection para-veineuse et non intra-veineuse du médicament, ainsi que par suite de l'hémorragie qui a accéléré la mort de l'animal, elle est encore plus démonstrative : les lobes sains, en effet, n'ont fixé qu'une proportion d'As très inférieure aux lobes altérés.

La première conclusion que nous sommes sans doute en droit de tirer de ces expériences, est que *l'intégrité fonctionnelle de la cellule hépatique n'est nullement nécessaire pour que le tissu de la glande conserve son aptitude à fixer électivement l'As arsénobenzolique.*

Mais encore comment pourrions-nous expliquer l'exagération de ce pouvoir de fixation, qui apparaît si nettement dans nos résultats ? Nous avions pensé tout d'abord qu'elle tiendrait à ce que le foie lésé ayant conservé son pouvoir de fixation à l'égard du métalloïde aurait, d'autre part, perdu son pouvoir d'élimination ; en effet, si nous comparons l'As éliminé par la bile de la vésicule chez le chien de l'observation I à celui éliminé par la bile excrétée pendant huit heures chez le chien de l'Obs. IV, nous voyons que la quantité du métalloïde décelée est de 3 mgr. 6 dans le premier cas, alors que, dans le deuxième cas, elle est de 0 mgr. 27, correspondant chez le premier chien à 6 % de l'As injecté et chez le deuxième à 0,45 % seulement. On pourrait penser que c'est le défaut

de cette élimination qui cause l'accumulation de l'As dans le foie. Cependant, si cette explication contient une part de vérité, elle ne saurait rendre compte de la différence qui s'observe dans l'Obs. V entre les lobes sains et les lobes nécrosés du foie : car dans ce cas un des lobes sains, tout au moins, communiquait librement avec la vésicule qui, au moment de l'autopsie, était surdistendue par la bile ; or cette vésicule et son contenu ont été portés à l'analyse avec le lobe sain auquel elle adhérait. Si donc l'élimination par cette bile d'une partie notable de l'As emmagasiné par le lobe sain avait été cause dela différence de teneur en métalloïde que l'on constate entre les lobes sains et les lobes nécrosés, nous n'aurions pu nous en apercevoir, puisque précisément nous avons ajouté cette bile au lobe qui l'avait sécrétée.

On pourrait aussi supposer que cette exaltation du pouvoir fixateur du métalloïde par le tissu hépatique est due à une exagération du débit circulatoire au niveau du tissu violemment irrité par l'injection nécrosante Ajoutons que cette hypothèse serait sans doute aussi susceptible de rendre compte des différentes valeurs de l'As emmagasiné par les différents viscères : en effet, il semble bien que les organes où le métalloïde s'accumule de préférence soient aussi ceux dont l'irrigation sanguine est le plus intense, tels que le foie, les reins, la rate, le tube digestif ; elle expliquerait pourquoi le muscle cardiaque contient d'ordinaire beaucoup plus d'As que les autres muscles, proportionnellement au poids ; on comprendrait aussi pourquoi la fixation de l'As est moins forte chez la femelle en gestation, alors qu'elle est notable au niveau du placenta. D'autre part, si le toxique se dépose dans les organes proportionnellement au débit sanguin qui les traverse, il est probable que cette règle joue aussi, pour la phase inverse au

cours de laquelle le sang reprend aux tissus l'As qui s'y est déposé : ainsi s'expliquerait la diminution de la prédominance du foie en tant que lieu de fixation de l'As, au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la période de l'injection.

Mais une autre hypothèse peut être aussi émise : Pomaret a montré que les arsénobenzènes précipitent d'autant mieux au contact des albumines que le milieu où ils sont dissous est plus acide ; or la méthode de destruction que nous avons utilisée imprègne le tissu glandulaire d'une solution acide, rien d'étonnant alors à ce que le parenchyme ainsi acidifié favorise la précipitation du composé arsenical.

Quelle que séduisante que paraisse cette dernière hypothèse, l'expérimentation seule peut nous renseigner sur sa valeur, ainsi que sur la part de vérité que peuvent contenir les hypothèses précédentes. Ces quelques expériences nous rappellent, en effet, combien il faut se méfier des hypothèses non démontrées par l'expérimentation.

A un autre point de vue, nous pouvons aussi nous demander si nos résultats auraient été différents dans le cas où nous aurions déterminé, non plus une nécrose aiguë du parenchyme mais une disparition du tissu noble de la glande au moyen d'une cirrhose par exemple. *A priori,* on pourrait supposer que, dans ces conditions, le foie doit perdre la facilité d'emmagasiner le toxique. Cependant, en ce qui concerne les dérivés minéraux de l'As, le professeur Garnier rapporte l'expérience suivante de Ritter : « ce dernier a constaté que le foie d'oies engraissées avec une nourriture contenant un peu d'As en renfermait des proportions variables, mais plus notables chez les animaux dont l'organe avait subi la dégénérescence graisseuse la plus avancée ». Donc, ici encore, le parenchyme le plus altéré était celui qui fixait le plus d'As.

En tout cas, nos recherches concordent avec celles des auteurs qui pensent qu'il ne saurait s'agir, en ce qui concerne la fixation de l'As sur les organes, d'une organotropie spécifique du composé arsenical pour tel ou tel viscère : en effet, si tel était le cas, nous devrions voir l'As s'accumuler toujours progressivement dans les tissus à affinité élective pour le toxique tels que le foie : or nous avons vu que c'est l'inverse qui se produit, et que la prédominance de la localisation du métalloïde dans le foie diminue au fur et à mesure qu'on s'éloigne de l'époque de la pénétration du produit dans l'organisme.

Enfin ajoutons, au point de vue de la technique, qu'il nous paraîtrait préférable, pour des expériences ultérieures sur ce sujet particulier, de recourir à des produits neutres, tels que le chloroforme, pour produire la destruction aiguë du parenchyme hépatique : on éliminerait ainsi un facteur de complication du problème, celui qui résulte de la modification de la réaction chimique du tissu.

QUATRIÈME PARTIE

ÉLIMINATION DE L'AS
hors de l'Organisme

Elimination de l'As hors de l'Organisme

Chap. I. — **État actuel de la question.**

A. Arsenicaux minéraux.

B. Composés cacodyliques.

C. Atoxyl, arsacétine, hectine.

D. Arsénobenzènes :

a) *Elimination par les urines:*

1° Recherches effectuées par les réactions de la fraction organique de la molécule;

2° Recherches portant sur l'As de la molécule.

b) *Elimination par le tube digestif.*

c) *Autres voies d'élimination.*

Chap. II. — **Recherches personnelles concernant :**

A. Les cacodylates.

B. Les arsénobenzènes.

C. Recherches expérimentales concernant l'élimination de l'As arsénobenzolique.

CHAPITRE PREMIER

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

A. - Arsenicaux minéraux.

Les premières analyses de Flandin et Danger, Devergie, Orfila, Maclagan, Taylor ont donné des chiffres variant de 15 à 20 jours pour la durée de l'élimination du toxique. Flandin cependant aurait obervé des variations s'étendant de 3 à 35 jours. Avec une administration du produit à doses faibles et répétées, on a vu la durée de l'élimination atteindre 49 jours (Gaillard, 1874). Les deux voies d'élimination seraient la bile et les urines: Flandin et Danger, Chapuis pensent que l'élimination par les urines persiste plus longtemps que celle par les fèces. Mais Danjoy (1878) et Ritter (1878) ont décelé encore de l'As dans le foie longtemps après que les urines n'en contenaient plus.

Büchner et Knapp (1885) ont trouvé, chez des vieux consommateurs d'As, dont les doses quotidiennes étaient d'environ 50 mgr., des doses de 32 mgr. 6; 29 mgr. 2; 18 mgr. 5; 27 mgr. 1 dans les urines de la journée.

Heffter (1899) a donné à des malades des doses quotidiennes de 19 mgr. per os, de 15 mgr. en injection sous-cutanée ou par voie rectale et a retrouvé dans l'urine au maximum 8 à 10 % de l'As administré. Plus tard (1903) il

a fait prendre à des chiens des doses d'As croissantes jusqu'à 55 mgr., qu'il continuait à administrer pendant quelque temps L'élimination était de 4 % dans les urines et de 14 % dans les fèces. Les résultats étaient analogues après injection sous-cutanée de 60 mgr. d'arsénite de soude.

Almkvist et Welander (1900) ont suivi des psoriasiques qui recevaient des injections intra-veineuses de As^2O^3 à doses croissantes de 1 à 20 mgr., dose maxima qu'on continuait pendant quelque temps. Ils ont trouvé que, chez un même individu, les quantités d'As urinaire croissent proportionnellement à la quantité injectée et qu'elles sont relativement constantes pour une même dose; mais qu'elles varient considérablement d'un individu à l'autre, représentant d'ordinaire 1/5 à 1/4 de la quantité injectée, au maximum 1/2. Chez un sujet suivi pendant huit jours, Welander a trouvé les proportions suivantes d'As par rapport à la quantité injectée:

Pour	1,5	mgr. d'As,	il retrouve.....	6 %
—	1,5	—	—	20
—	1,5	—	—	10
—	3	—	—	20
—	3	—	—	11
—	4,5	—	—	16
—	4,5	—	—	12,3
—	6	—	—	16,7

D'après ces auteurs, la durée de l'élimination arsenicale dans les urines serait augmentée à la suite de ces traitements par injections répétées (50); ils trouvent 1 mgr. 4 d'As 25 jours après cessation des piqûres; 0 mgr. 9 au bout de 43 jours; 1 mgr. 2 au bout de 50 jours, des traces au bout de 7 mois dans l'excrétion quotidienne.

Scherbatscheff (1900) n'en rencontre plus au bout de 70 jours.

Haussmann (1906) étudie la tolérance du chien pour les doses élevées d'As; au bout de 5 mois d'accoutumance progressive, il administre à l'animal 1 gr. 3 d'As^2O^3 deux fois par semaine et ne trouve alors que des traces d'As dans les urines, alors que les fèces en contiennent 77,02 %; au bout de 5 nouveaux mois, le chien n'en absorbe plus que 0 gr. 44 deux fois par semaine et il en passe 3,05 % dans l'urine pour 41,03 dans les fèces; enfin, 5 à 6 mois plus tard, la dose bi-hebdomadaire étant de 1 gr. 30, il en passe 4,9 % dans les urines et 29,53 % dans les fèces. Nous avons déjà vu (p. 51) comment il explique ces résultats par une modification dans le métabolisme des arsenicaux.

Cloetta (1906) fait des constatations identiques sur un chien à qui il a fait absorber jusqu'à 2 gr. 5 d'As^2O^3 par jour; pour une dose de:

25 mgr.	d'As^2O^3	il en retrouve	dans les	urines.....	20 %
200	—	—	—	.....	2,3
500	—	—	—	.....	3,8
2.500	—	—	—	.....	0,25
		et dans les fèces, plus de		.....	100 %

Nous avons vu aussi (p. 52) comment il a démontré que ces faits tiennent plutôt à une immunité locale de l'intestin qui n'absorbe plus l'As.

Blœmendahl (1908), étudiant chez l'homme l'élimination du métalloïde après injection d'une seule dose de As^2O^3, retrouve dans l'urine 50 % de l'As introduit dans l'organisme et, comparant ces résultats avec ceux de Heffter et Haussmann, il en conclut que l'absorption de l'As est différente chez l'homme et chez les animaux.

Cependant, cette conclusion ne paraît encore pas justifiée, étant donné les grandes variations que l'on observe d'un indi-

vidu à l'autre, aussi bien chez l'un que chez les autres. C'est ainsi que Salkowski (1908) trouve chez le lapin, traité par As^2O^3 per os une grande prédominance de l'As urinaire (62 %) sur celui des fèces (traces).

Chez un malade, intoxiqué par de la mort aux rats, Heffter (1915) décèle un anneau minime d'As dans les urines au bout de 59 jours; le métalloïde avait disparu au bout de 11 mois.

Bang (1919) a dosé dans l'urine de sujets ayant pris, par voie digestive, 140,93 et 102 mgr. d'As, 63,6 %, 50 % et 24,7 % du métalloïde absorbé.

Lannelongue et Colombiès (1921) ont décelé des traces d'As dans les urines et des quantités notables dans les cheveux de deux malades intoxiqués deux mois et demi auparavant par des raisins saupoudrés de produits arsenicaux.

L'élimination par les appendices de la peau a été démontrée par Casper sur un cadavre enterré depuis 11 ans; par Bergeron, Delens et L'Hôte (1880), qui ont trouvé 1 mgr. 1 d'As dans lse cheveux d'une femme de 17 ans, morte cinq jours après absorption de vert de Schweinfurth; par Brouardel et Pouchet, qui ont pu retrouver jusqu'à 5 mgr. d'As dans 110 gr. de cheveux à la suite d'une intoxication chronique; par Schiff (1898) chez le chien; par Abel et Buttenberg (1890), par Scholz (1899); par Machon et Stryzowski (1904); par Kneckt et Dearden (1901) qui en ont trouvé jusqu'à 3 et même 10 pour 100.000 dans les cheveux; par Heffter (1901) chez les personnes intoxiquées de longue date ainsi que chez le chien; par Blœmendahl (1908), qui a comparé la teneur en As du poil de lapin avant et après administration du toxique; par Bayet et Slosse (1919) dans les intoxications houillères arsenicales.

Enfin, signalons la présence d'As dans le sang menstruel, admise par A. Gautier comme voie d'élimination.

Malgré ces nombreux travaux, les modalités de l'élimination de l'As minéral sont encore mal connues ; ce qui est dû en partie aux variations individuelles, en partie aux phénomènes d'accoutumance qui modifient au moins l'absorption du toxique, en partie aussi à ce que les auteurs n'ont pas assez tenu compte de la possibilité d'apparition de traces d'As dans les urines d'origine alimentaire : d'où la suspicion très sérieuse qui pèse sur les faits d'élimination lointaine signalés par certains auteurs.

Retenons du moins que l'As apparaît dans les urines très rapidement après l'absorption d'arsenicaux minéraux et que les chiffres de l'élimination urinaire chez l'homme varient selon les auteurs de 15 à 63,6 %.

B. - Composés cacodyliques.

Pagel (1900) constate que, chez l'animal, le cacodylate introduit en injection sous-cutanée se retrouve dans les urines sans altération en majeure partie. Il estime que l'élimination est à peu près complète en quelques jours.

Imbert et Badel (1900), à la suite d'ingestion stomacale de cacodylate, constatent que l'As apparaît dès la première émission d'urine (trois heures après l'ingestion) ; l'élimination, par contre, se prolongerait pendant près d'un mois ; elle se ferait pour la plus grande partie par les urines ; ils ont noté à ce sujet que la quantité des urines diminue pour redevenir normale vers le sixième jour (fait observé aussi en ce qui concerne l'absorption de l'As minéral). Après ingestion de 20 cgr. de cacodylate pur, contenant 93 mgr. 74 d'As, ils ont trouvé des éliminations correspondant aux proportions sui

vantes : au cours des 3 premières heures, 2,5 % ; du 1er jour. 38,6 % ; du 2e jour, 3,2 % ; du 3e jour, 1,6 % ; du 4e jour, 2,25 % ; du 5e jour, 2,8 % ; du 7e jour, 3 % ; du 8e jour. 3,6 % ; du 12e jour, 4,6 % ; du 15e jour, 1,5 % ; du 21e jour 1,2 % ; du 28e jour, traces ; soit au total, dans les urines, 64 %.

Heffter aurait déterminé (1901) séparément dans les urines l'As qui est éliminé à l'état de cacodylate et celui qui est excrété sous une autre combinaison ; il aurait trouvé, à côté de 33 mgr. 9 de cacodylate de Na, 0 mgr. 2 d'As sous d'autres formes et, à côté de 9 mgr. 6 de cacodylate, 0 mgr. 3 seulement d'As sous d'autres formes. Il ne retrouverait dans les urines que 4,2 à 14,3 % de l'As injecté.

Mouneyrat (1903) conclut de ses expériences sur lui-même qu'en ce qui concerne l'élimination urinaire, quelle que soit la dose d'As absorbé (dose non toxique), à l'état de méthylarsinate de Na, il y a un maximum d'élimination dans les 4 ou 5 heures qui suivent l'ingestion ; puis l'excrétion va progressivement en diminuant. Au bout de 24 heures, les 3/5e du produit environ sont éliminés ; mais on retrouve encore de l'As le 30e jour qui suit l'absorption.

Donc, sauf pour Heffter, dont les chiffres sont manifestement trop faibles, élimination *urinaire* rapide. Aucun auteur ne donne de chiffre concernant l'élimination par les *fèces* de l'As cacodylique.

Signalons seulement (Blœmendahl) l'élimination très minime d'As par *l'air expiré*, élimination qui paraît bien spéciale aux cacodylates.

C. - Atoxyl, Arsacétine et Hectine.

Pour F. Blumenthal (1907), la partie organique des produits d'élimination de l'atoxyl, qui donne dans l'urine la réac-

tion du naphtol α ne s'y trouve que pendant huit heures ; mais des traces d'As minéral apparaissent encore pendant plusieurs jours dans les urines.

Croner et Seligmann (1907) ont décelé de l'As dans les urines pendant un jour à la suite de l'injection sous-cutanée de 0 gr. 1 d'atoxyl, pendant deux jours à la suite d'une deuxième injection et pendant trois jours à la suite d'une troisième ; après celle-ci, ils purent mettre en évidence le métalloïde dans les selles le deuxième et le troisième jour, ce qu'ils n'avaient pu faire après les deux premières injections. Ces modalités ont été analogues chez le chien (1908) : la majeure partie de l'As est éliminée en 5 à 8 heures ; il en persiste des traces pendant 30 heures après une première injection, pendant 80 heures après plusieurs injections successives.

Lockemann et Paucke (1908) ont obtenu des résultats analogues ; élimination rapide et intense au cours des premières heures, puis faible pendant un temps d'autant plus long qu'on répète les injections.

Welander (1908) a constaté après injection intra-musculaire de 0 gr. 6 d'atoxyl, une élimination urinaire de 55 et 57 % de l'As injecté, baissant dès le lendemain à 0,12 et 0,36 %, proportion qui peut se maintenir pendant 15 jours. Comme il ne retrouve que moitié environ de l'As, il en conclut que le reste est fixé dans le sang ou les tissus.

Igersheimer et Rothmann (1909), par une méthode de coloration, estiment la quantité d'atoxyl éliminé à 84 % en neuf heures dans un cas ; à 66,5 % en six heures dans un autre ; dans ce dernier cas, on ne pouvait en retrouver neuf heures après l'injection. Chez le lapin, le chat et le chien, ils trouvent une élimination de 50 à 96 % de l'atoxyl au bout de cinq à six heures.

Tendron (1909), utilisant la méthode de G. Bertrand, conclut de ses analyses qu'après injection sous-cutanée de 0 gr. 50 d'atoxyl, l'élimination de l'As est instantanée et presque totalement terminée six à huit heures après l'injection; il retrouve à peine moitié de l'As injecté; l'élimination ne serait pas modifiée par la répétition des injections.

En résumé, une grande partie de l'atoxyl paraît être éliminée en quelques heures par les *urines*, aussi bien la fraction organique que la fraction arsenicale de sa molécule; il y fait suite une période d'élimination minime et prolongée. On ne retrouve que très peu d'As dans les *selles*.

Fischer et Hoppe (1909) estiment que l'arsacétine est éliminée par les *urines* en deux jours, tandis que l'arsénophénylglycine séjournait six à huit jours dans l'organisme. Pour Tendron aussi (1909) l'arsénophénylglycine présenterait une élimination tardive et prolongée.

J. Ch. Bongrand (1911) constate que, sur 12 malades ayant reçu de l'hectine, 7 ont éliminé, au cours des 24 heures qui ont suivi l'injection, des quantités notables d'As; chez les 5 autres, les quantités d'As éliminées par les *urines* étaient nulles ou très faibles; quand on répète les injections à deux jours d'intervalle, il se produit une élévation de l'élimination arsenicale dans les 12 heures qui suivent chaque injection. Quand le traitement est quotidien, l'élimination se fait sans raison apparente, tantôt par quantités assez fortes (plusieurs milligrammes), tantôt simplement par traces.

D. - **Arsénobenzènes.**

a) Elimination par les urines

1° *Recherches effectuées à l'aide des procédés utilisant les réactions colorées que donne la fraction organique de la molécule.*

Abelin (1911-1914) obtient, par sa méthode, une réaction positive déjà 5 à 10′ après injection de salvarsan; elle persiste pendant six heures au maximum en cas d'injection intra-veineuse et 24 heures au maximum après injection intra-musculaire.

Saccone aurait obtenu (1912) une réaction positive jusque quatre jours après l'injection de salvarsan.

Riebes (1913), recherchant le salvarsan par le procédé d'Abelin, trouve comme celui-ci que l'élimination débute très rapidement (5′) après l'injection et cesse le plus souvent sept heures après. Il n'obtint pas de variations notables en modifiant la dose, ou par un traitement simultané au Hg ou à l'I; pas de différence non plus entre le 606 et le 914; par contre, ralentissement de l'élimination par la répétition des injections (intra-veineuses). La quantité éliminée varie entre des traces et 1/10^{e} de la dose injectée. La concentration du salvarsan est, une heure après l'injection, déjà inférieure dans le sérum à celle de l'urine.

Par contre, Escaléon (1912) a obtenu par la même méthode une réaction positive jusqu'à 40 et 59 heures après l'injection, observant une prolongation de la durée de l'excrétion avec la répétition des injections.

Stühmer (1914) n'a pu déceler le salvarsan dans l'urine par la paradiméthylamidobenzaldéhyde; cependant la présence

constante de la réaction d'Ehrlich-Bertheim dans les pyramides de Malpighi, ainsi que sur la muqueuse du bassinet, lui fait confirmer l'opinion d'Abelin, suivant laquelle le salvarsan est éliminé, partiellement au moins, en nature.

Kötter (1914) a noté, avec la réaction d'Abelin, de grandes variations dans l'élimination du salvarsan ; il observe une cessation de la réaction au bout de quelques heures avec réapparition un peu plus tard. Chez un même sujet, à qui il a injecté à six reprises différentes la même dose de salvarsan, l'urine a donné des réactions positives pendant 46, 3, 6, 5, 48 et 32 heures. Il pense comme Escaléon qu'il y a une élimination massive durant environ 6 heures et une élimination minime pendant 24 heures et plus. Il pense que les solutions aqueuses s'éliminent plus rapidement (au maximum en 35 heures) que les solutions dans du sérum (au maximum en 55 heures). L'oligurie d'origine cardiaque ne paraît pas influer sur la durée de l'excrétion.

Stern (1916), qui trouve une réaction d'Abelin positive pendant 8, 20, 24, 36 et 48 heures, dans des proportions respectives de 33, 27, 4, 13 et 10 % des cas (200 au total) pense que cette durée de l'élimination tient à l'emploi de solutions concentrées de salvarsan au lieu des solutions étendues qu'ont utilisées Abelin et Riebes.

Avec le néosalvarsan, Lewitt (1916) n'a obtenu de réaction positive que rarement au bout de 24 heures ; jamais il n'en a obtenu au bout de 48 heures.

Engwer (1916), au contraire de Stern, ne trouve pas de différence marquée entre les solutions concentrées et les solutions étendues de néosalvarsan.

En règle générale, l'élimination urinaire de la molécule organique des arsénobenzènes ne paraît donc pas dépasser

48 heures. La valeur de la dose injectée semble sans influence sur cette durée, qui est prolongée par contre par la répétition des injections et varie avec la nature du solvant.

2° *Recherches portant sur l'As des arsénobenzols*

Lockemann (1908) constate qu'après injection intra-musculaire de solution acide de salvarsan l'élimination par les urines est minime et irrégulière; elle aurait été terminée dans un cas en 36 jours; dans deux autres cas, elle aurait encore persisté au bout de ce temps.

Fischer et Hoppe (1909), après injection sous-cutanée de salvarsan en solution alcaline, ont trouvé dans les urines les quantités d'As suivantes, après injection de 0 gr. 10 de 606 correspondant à 30 mgr. d'As: le 1er jour, 3 mgr. 3 soit 11 %, le 2^{e}, 1 mgr. 8 soit 6 %; le 3^{e}, 2 mgr. 2 soit 7,33 %; le 4^{e}, 2 mgr. 6 soit 8,7 %; au total en 7 jours 17 mgr. 2, soit 57,3 %; après injection de 0 gr. 30 de 606 correspondant à 90 mgr. d'As: le 1er jour, 5 mgr. 1 soit 5,66 %; le 2^{e}, 6 mgr. 4 soit 7,1 %; le 3^{e}, 6 mgr. 9 soit 7,66 %; le 4^{e}, 6 mgr. 1 soit 6,76 %; le 5^{e}, 4 mgr. 4 soit 4,77 %; le 7^{e}, 6 mgr. 8 soit 7,55 %; le 12^{e} des traces et le 13^{e} jour absence d'As; au total, en dix jours, 50 mgr. 6, soit 56,2 %. Disons de suite que ces proportions élevées, qui n'ont pas été confirmées par les travaux suivants, semblent dues au procédé de dosage sous forme d'arséniate ammoniaco-magnésien utilisé par ces auteurs: ce procédé, comme l'a montré M. Garnier, est susceptible de donner des chiffres de deux fois supérieurs à la valeur réelle du métalloïde présent.

Tendron (1909), utilisant la méthode de G. Bertrand, a trouvé, après injection intra-veineuse de 0 gr. 50 de 606, environ 6 mgr. par 24 heures (soit 4 %) dans les émissions

des trois premiers jours, puis 1 mgr. par 24 heures (soit 0,66 %) pendant les trois jours suivants; le septième jour, il n'y en avait plus que des traces et ensuite l'As était tout à fait absent des urines.

Fränkel et Grouven (1910), sur une moyenne de 30 cas, trouvent dans l'urine de la première semaine une moyenne journalière de 6 à 10 mgr. d'As; au cours de la deuxième semaine, de 6 à 8 mgr.; au cours de la troisième semaine, le plus souvent pas d'As; cependant parfois encore jusqu'à 2 mgr. Ces auteurs n'indiquent pas leur procédé de détermination de l'As.

Greven (1910), après injection intra-musculaire de salvarsan, a décelé l'As par la méthode de Gosio. Il conclut que l'élimination du métalloïde commence déjà au bout de 25′ à une heure après l'injection; qu'elle dure en moyenne 17 jours, qu'elle serait prolongée par un traitement mercuriel concomitant et accélérée par l'administration d'iodures.

J.-Ch. Bongrand (1911) observe, après injection intra-musculaire de 606 insoluble, une décharge d'As nette du troisième au sixième jour. Dans un cas, où l'élimination n'avait pas encore débuté le dixième jour, il est apparu, dès le lendemain de la piqûre, des signes d'intoxication; la durée de l'élimination était d'environ trois semaines. Après injection intra-musculaire ou intra-veineuse d'un produit soluble, il a trouvé de l'As dans les urines immédiatement après l'injection à des doses comprises entre 1 et 10 mgr.; l'excrétion très notable le premier jour est ensuite minime et prolongée. Son rythme serait perturbé par une médication concomitante ou même par une injection antérieure du même produit. Ces analyses ont été faites au moyen de la méthode de destruction de Gautier et du dosage diaphanométrique au réactif de Bougault.

Lafay trouve, par la même méthode, des quantités notables d'As dans les urines pendant un temps relativement long, après des injections intra-musculaires de 606.

A. Bornstein (1911) a isolé l'As par pesée et titrimétrie sous forme de pyroarséniate de Mg; il a trouvé dans les émissions quotidiennes, pendant la première et la deuxième semaine, après injection intra-musculaire de 0 gr. 5 de salvarsan, de gros anneaux d'As dans l'appareil de Marsh; des anneaux faibles au cours de la troisième semaine et jamais de traces au cours de la cinquième semaine.

Fränkel-Heiden et Navassart (1911 et 1913) ont déterminé l'As dans l'appareil de Marsh; ils ont noté, au cours de 200 analyses, que l'élimination du salvarsan est sujette à de grandes variations individuelles qui seraient en rapport avec l'état des reins et l'état général. Ils ont trouvé, après injections parenchymateuses, des anneaux encore pondérables, parfois au bout de sept mois. Après injection intra-veineuse, ils ont décelé, dans l'émission de la première heure, des quantités d'As équivalentes à celles excrétées pendant le reste de la journée; en règle générale, ils ont obtenu des anneaux intenses pendant les huit à dix premiers jours et des traces impondérables du 10e au 24e jour. A noter qu'il y eut des cas où ils ne purent, dans l'émission des deux premiers jours, déceler aucune trace d'As, qui apparut seulement plus tard dans l'urine.

K. Heuser (1911), dont les analyses furent effectuées par le professeur Löb, dit qu'après injection intra-musculaire de salvarsan, l'As peut être retrouvé aussi bien dans le sang que dans l'urine, encore au bout de six à neuf mois et après injection intra-veineuse au bout de un à trois mois.

Fischer et Zernick (1911) ont observé des durées d'élimina-

tion analogues ; dans le premier cas, 7, 8, 9 mois et une fois un an ; dans le deuxième cas : 3, 4 et 7 mois.

Merkuriew (1912) a trouvé dans l'urine du matin de l'As 9 à 16 jours après injection intra-veineuse de salvarsan et 25 jours à 2 mois après injection intra-musculaire ; mais les quantités éliminées sont très variables. L'intensité et la durée de l'excrétion arsenicale croissent avec le nombre des injections antérieures.

Freifeld (1912) a trouvé de l'As seulement pendant 10 à 16 jours après piqûre intra-veineuse de salvarsan et dans 2 cas sur 65 encore au bout de 17 et de 24 jours.

Bourget (1912), dosant dans l'appareil de Marsh avec les précautions indiquées par Stryzowski l'As du sang, des urines et des fèces, ne trouve pas le métalloïde dans l'émission de la première heure après l'injection intra-veineuse ; il apparaît vers la deuxième heure et persiste pendant plusieurs jours ; mais il est toujours en moindre quantité dans les urines que dans les fèces.

Ullmann (1913) détruit les matières organiques, soit par HCl + ClO^3K puis précipitation par H^2S, soit par HCl puis distillation ; l'As est dosé soit dans l'appareil de Marsh, soit sous forme d'arséniate ammoniacomagnésien. Après injections sous-cutanées et intra-musculaires de salvarsan, il trouve que les valeurs de l'As urinaire croissent pendant les trois à cinq premiers jours, puis redescendent lentement et deviennent impondérables au bout de cinq à neuf jours ; des traces peuvent en être retrouvées pendant des semaines et des mois (huit et neuf mois selon Jansch). La courbe des éliminations croît pendant plus longtemps lorsqu'il y a eu plusieurs injections successives. Voici du reste les moyennes des proportions

d'As quotidiennement éliminées que nous avons calculées d'après ses résultats :

1° Après injection sous-cutanée : le 1er jour, 0,62 % ; le 2e 1,19 % ; le 3e, 1,12 % ; le 4e, 0,75 % ; le 5e, 0,85 % ; le 7e 0,53 % ; le 9e, 0,44 % ; pendant les cinq premiers jours, au total, 4,53 %.

2° Après injection intra-musculaire : le 1er jour, 0,21 % ; le 2e, 0,83 % ; le 3e, 1,68 % ; le 4e, 2,19 % ; le 5e, 1,78 % ; soit au total : 6,69 %.

3° Après injection intra-veineuse : le 1er jour, 4,75 % ; le 2e, 2,63 % ; le 3e, 1,21 % ; le 4e, 0,76 % ; le 5e, 0,13 % ; soit au total : 9,48 % pour les cinq premiers jours.

Ces chiffres illustrent bien l'opinion d'Ullmann pour qui, après l'injection intra-veineuse, l'excrétion maximum, dès le premier jour, diminue ensuite rapidement en trois ou quatre jours, pour devenir impondérable du cinquième au septième jour. Cependant des traces pourraient être retrouvées pendant plus de six mois.

Duret (1918) a étudié par son procédé l'élimination du novarsénobenzol injecté par voie veineuse ; avec des doses de 0 gr. 30 ; 0 gr. 60 ; 0 gr. 75 et 0 gr. 90 il a trouvé en moyenne, dans l'émission de la première journée, 4, 7, 8 et 10 mgr. d'As, soit 6,66 % ; 5,83 % ; 5,33 % et 5,55 % ; l'excrétion diminue rapidement les jours suivants pour tomber à 1 mgr. vers le quatrième jour ; il retrouve en moyenne, dans les urines des 28 jours que dure le traitement, 20 % de l'As injecté. Il a pu déceler une fois le métalloïde dans l'urine 20 jours après.

Azémar (1918) détruit les matières organiques par le procédé de Denigès et dose l'As par la méthode de Bougault ; après administration par voie rectale de novarsénobenzol, il trouve de l'As dans les urines dès la deuxième heure ; la quan-

tité du métalloïde va croissant pendant trois jours ; elle diminue ensuite pour disparaître vers le sixième jour. L'élimination est moins précoce, moins abondante, moins prolongée que dans l'injection intra-veineuse, où on trouve encore de l'As au quinzième jour.

Galonnier (1920), au moyen des mêmes méthodes, étudie l'élimination du sulfarsénol ; il conclut :

1° Après injection intra-musculaire, il n'a pas toujours été possible d'évaluer quantitativement l'As éliminé pendant la première heure qui fait suite à l'injection. En général, l'excrétion augmente jusqu'au milieu de la deuxième journée, rarement jusqu'à la troisième ; elle décroît ensuite pour disparaître le sixième ou septième jour, quelques fois le huitième, le neuvième ou le dixième. Le rythme en est variable non seulement d'un malade à l'autre, mais encore chez un même sujet d'un jour à l'autre.

2° Après injection intra-veineuse, l'As peut être apprécié qualitativement dans les urines de la première heure ; le maximum de l'élimination apparaît au cours des premières heures, en général avant la fin de la première journée ; puis on observe une décroissance et une terminaison en lysis vers le huitième ou le neuvième jour. La courbe est analogue pour le novarsénobenzol.

3° Il n'y a guère de proportion entre la quantité d'As introduite et celle éliminée, phénomène encore inexpliqué.

4° En arsénothérapie, l'élimination urinaire faible (1/6e) ne peut servir de règle, ni donner d'indication, vu son faible rôle dans l'excrétion du toxique.

Englesson (1920) injecte des doses de 0 gr. 10 à 0 gr. 25 de silbersalvarsan à des intervalles de quatre et sept jours : après injection de 0 gr. 15, il trouve, dans l'émission de la

première journée, 3 mgr. 494 d'As (soit 7,70 %) et, après injection de 0 gr. 25, 5 mgr. 328 (soit 7,1 %); il y a ensuite diminution. Les reins élimineraient, pendant un mois et demi, au cours duquel on injecte en sept fois 1 gr. 30 de silbersalvarsan 89 mgr. 941 d'As. En en défalquant 0 mgr. 250 par jour pour l'As physiologique, il reste 77 mgr. 941, correspondant à 26,6 % de l'As injecté.

Pomaret et M. Bloch (1920) constatent qu'il n'y a pas de relation entre la quantité d'As injectée et celle qu'on retrouve dans les urines: un neurosyphilitique reçoit chaque jour, pendant deux mois, 0 gr. 15 de novarsénobenzol; l'analyse quotidienne des urines a décelé des quantités de métalloïde de l'ordre du Mg, alors que la dose quotidienne d'As était d'environ 5 centigrammes.

Mehrtens (1921), après injection intra-veineuse de 0 gr. 60 de néoarsphénamine, trouve en moyenne 0 mgr. 787 d'As (soit 0,65 %) dans l'émission des douze premières heures et 0 mgr. 772 (soit 0,64 %) dans celle des douze heures suivantes; 1 mgr. 339 (soit 1,11 %) le deuxième jour; un chiffre identique le troisième jour et 0 mgr. 284 (soit 0,23 %) pendant les douze premières heures du quatrième jour.

Weiss et Raiziss (1922) ont dosé dans l'urine, après injection de 0 gr. 60 d'arsphénamine, 2,9 à 6,3 % de l'As injecté pour l'émission des trois premiers jours; cette quantité s'élève à 5,7 et 8,8 % après une deuxième piqûre; à 5,2 et 6,5 % après une troisième. En 14 jours, 4,9 à 13,5 % du métalloïde sont éliminés. Il y a des variations étendues d'un individu à l'autre et chez le même individu d'un jour à l'autre.

Enfin Underhill et Davis (1922) dont nous n'avons connu les travaux que postérieurement à la terminaison de nos recherches, ont étudié l'élimination de l'arsphénamine et de

la néoarsphénamine ; ils ont recherché l'As par la méthode de Gutzeit, où l'on traite le composé arsénié par H naissant et où on dose AsH^3 par un papier au chlorure mercurique. Selon ces auteurs, l'As apparaît dans l'urine quelques heures après l'injection intra-veineuse du produit ; l'excrétion est maxima le jour même ou le jour suivant ; dans une série d'injections la quantité d'As excrété croît par le seul fait de la répétition des doses ; il n'y a pas de relation entre la quantité d'As éliminée et le volume des émissions urinaires. Les moyennes d'éliminations qu'ils ont obtenues correspondent, pour l'arsphénamine, à 6,92 % de l'As injecté et, pour la néoarsphénamine, à 13,32 %.

En résumé si, dans cette accumulation de travaux, nous éliminons les résultats obtenus à la suite d'injections parenchymateuses, où la lenteur et l'irrégularité de l'absorption compliquent inutilement le problème, il semble qu'on puisse s'accorder sur les conclusions suivantes :

1° Le début de l'élimination de l'As par les urines commence au cours de la première heure qui suit l'injection ; elle paraît cependant un peu moins rapide que celle de la molécule organique, dont la réaction apparaît déjà au bout de quelques minutes.

2° Son maximum se produit en général au cours de la première journée, plus rarement au cours de la deuxième, retardant aussi sur celui de la molécule organique, qui est toujours en voie de diminution après 24 heures et le plus souvent après 6 heures.

3° Sa durée surtout est manifestement plus longue que celle de la molécule organique, persistant à des doses pondérables pendent 7 à 10 jours, à des doses minimes ensuite

pendant un temps variable. Quant aux traces décelées au bout de plusieurs mois, la discrimination entre l'As d'origine arsénobenzolique médicamenteuse et celui d'origine alimentaire physiologique est très difficile et rend douteuse l'interprétation de ces résultats tardifs.

4° L'intensité de l'élimination ne paraît pas nettement proportionnelle à la dose d'arsénobenzène injectée.

5° Par contre, elle paraît croître et se prolonger du fait de la répétition des doses.

6° L'As urinaire ne représente qu'une faible portion de l'élimination arsenicale des arsénobenzènes; la plupart des chiffres donnés varient entre 5 et 20 %.

7° Il y a, dans le rythme de cette élimination, des retards et des irrégularités qui restent jusqu'à présent inexpliqués; ces variations s'observent non seulement d'un individu à l'autre, mais encore chez le même individu d'un jour à l'autre.

b) Elimination par le tube digestif

Les réactions de la molécule organique des arsénobenzols étant altérées avec les selles, nous n'aurons donc à envisager que des recherches portant sur la fraction arsenicale de la molécule, sauf en ce qui concerne quelques travaux portant sur le suc gastrique.

Fischer et Hoppe (1909) ont trouvé des quantités d'As dans les fèces du même ordre que celles qu'ils ont trouvées dans l'urine; ils n'en ont plus décelé, six jours en moyenne après l'injection.

Bongrand (1911) a trouvé une fois, après injection intraveineuse de 606, jusqu'à 1 cgr. d'As dans des vomissements survenus cinq à huit heures après l'injection, quoi qu'il n'ait pu dans ce cas déceler le métalloïde dans l'émission d'urine des

deux premières heures. Dans un autre cas, il ne put mettre en évidence d'As, ni dans les vomissements, ni dans l'urine de la première journée.

Fränkel-Heiden et Navassart (1911 et 1913) ont cherché l'As dans les selles de la même manière que dans les urines; après injection de salvarsan, ils en ont trouvé des quantités élevées (jusqu'à 10 mgr. 3) dans les selles d'une journée; la quantité de l'As urinaire de la même journée était sensiblement moindre, fait constaté à plusieurs reprises.

Bourget (1912) trouve de l'As en grande quantité dans les matières fécales une heure après l'injection de 0 gr. 30 de 606. Dans un cas, il y en eut 12 cgr. 6 éliminés par les selles, sur 20 cgr. injectés (soit 63 %).

Ullmann (1913) a mis en évidence de fortes proportions d'As dans le tractus intestinal après injection de salvarsan. ce qui rend vraisemblable l'élimination d'une partie de l'As par la paroi intestinale. Chez l'homme, il observe une fois, deux jours après une injection de 0 gr. 5 de salvarsan, 3 mgr. 5 dans les fèces pour 2 mgr. 4 dans les urines. Après injections intra-veineuses, les vomissements contiennent, dès les premières heures, une notable quantité d'As: il en conclut que la muqueuse gastrique élimine aussi des substances arsenicales. Faisons remarquer toutefois, combien le reflux du suc duodénal et de la bile est facile et fréquent dans l'estomac.

Riebes (1913) n'a pu obtenir de réaction d'Abelin positive qu'une fois sur sept dans les vomissements survenus de une à deux heures après l'injection de salvarsan: ce fut chez une malade qui présenta une crise nitritoïde; chez cette patiente, l'examen de l'urine ne fut positif qu'au bout de trois heures.

Stühmer (1914) a essayé la réaction d'Ehrlich et Bertheim sur divers segments du tube digestif: fortement positive avec

le néosalvarsan, faiblement avec le salvarsan sur la muqueuse stomacale et le grêle, nulle sur le gros intestin et la bouche. Elle ne peut être recherchée dans les selles, elle est toujours négative avec la bile, quoiqu'on puisse l'obtenir en additionnant la bile de salvarsan. Cette élimination soulève la question de la possibilité de troubles par suite de la réabsorption de salvarsan modifié.

Obregia et A. Carniol (1915) ont recherché la réaction d'Abelin dans le suc duodénal bilieux retiré par sonde de Gross, ils ont trouvé :

1° Que la bile d'avant l'injection ne donne pas la réaction ;

2° Que l'élimination du 914 apparaît dans la bile duodénale 15 à 25′ après l'injection ;

3° Qu'ensuite cette élimination présente trois maxima à une ou deux heures d'intervalle ;

4° Qu'elle disparaît cinq à sept heures après l'injection.

Lorsque le liquide est dépourvu de bile, la réaction est négative. Les variations de l'élimination peuvent s'expliquer par l'hypothèse suivante : le 914 évacué par la bile serait réabsorbé et retournerait au foie qui l'élimine à nouveau, etc...

La réaction d'Abelin devenant négative au bout de 24 heures, la bile évaacuerait ensuite des produits de désintégration du 914.

Pomaret et Bloch (1920) injectent dans la saphène d'un chien 0 gr. 30 de novarsénobenzol et placent une canule dans le cholédoque. Les 5 $^{c}/_{m^3}$ de bile recueillie en une heure contiennent de l'As correspondant à plus d'une cgr. de novarsénobenzol, alors que dans 15 $^{c}/_{m^3}$ d'urine récoltée en fin d'expérience on ne décèle que des fractions de Mg d'As. Devant une telle élimination immédiate, l'importance de la voie biliaire saute aux yeux ; et si l'on songe que le volume de la bile

des 24 heures égale à peu près celui des urines, on se rend compte de la prépondérance de cette porte de sortie.

Enfin, Underhill et Davis (1922) ont suivi comparativement l'élimination de l'As dans les *urines* et les *fèces* de sujets traités par de l'arsphénamine et de la néoarsphénamine : comme pour l'excrétion urinaire, l'excrétion fécale croît à chaque dose nouvelle du fait de la répétition et de l'augmentation des doses ; l'As apparaît dans les fèces plus tardivement que dans les urines (trois ou quatre jours après l'injection intra-veineuse). Le pourcentage total de l'As dans les fèces atteint 53,76 % de l'As injecté en une semaine. Mais, à l'examen de leurs tableaux, nous avons été frappé par le nombre de jours (un sur deux) pendant lesquels les auteurs n'ont pas pratiqué l'examen des fèces : or, si dans leurs moyennes hebdomadaires, ils ont simplement additionné les chiffres trouvés au cours de leurs analyses, sur leurs tracés ils ont construit leurs courbes comme si leurs malades avaient excrété pendant les jours où les analyses n'ont pas été pratquées des quantités d'As intermédiaires entre celles éliminées le jour précédent et le jour suivant : or les résultats varient du simple au double si l'on admet que les malades constipés n'allaient à la selle que tous les deux jours ou si on a seulement négligé de pratiquer les analyses un jour sur deux. En outre, nous nous demandons comment les auteurs ont pu trouver le chiffre de 53,76 % qu'ils indiquent comme traduisant la proportion entre l'As retrouvé par eux dans les selles et l'As injecté. En effet, une moyenne des proportions d'As journalières trouvées par ces auteurs donne, en ce qui concerne l'arsphénamine, 7,09 % dans les urines pour 44,52 % dans les fèces ; et la néoarsphénamine 15,68 % dans les urines pour 46,40 % dans les fèces. Si au contraire nous nous basons sur leurs proportions hebdo-

madaires, nous trouvons pour l'arsphénamine 6,92 % dans les urines et 19 % dans les fèces; pour la néoarsphénamine 13,32 % dans les urines et 28,58 % dans les fèces.

En résumé, ces recherches peu nombreuses et incertaines permettent seulement de penser :

1° Qu'une grande partie de l'As s'élimine par les *fèces:* cette élimination paraît plus tardive que l'élimination *urinaire.*

2° Que la *bile* évacue dans l'intestin, tout au moins au cours des premières heures qui suivent l'injection, des quantités importantes d'As, lesquelles donnent la réaction d'Abelin.

3° On ne saurait affirmer si le *tube digestif,* en un point particulier ou sur toute l'étendue de sa longueur, concourt à l'élimination de l'As arsénobenzolique. On ignore aussi si l'As évacué par la bile est partiellement réabsorbé par le tube digestif.

c) Autres voies d'élimination

Frenkel-Heiden et Navassart (1913) ont pu trouver de l'As dans les *cheveux* de deux sujets, qui avaient reçu des injections intra-musculaires de salvarsan, ainsi que dans le *poil* de chiens soumis à un traitement analogue (0 mgr. 05 dans 9 gr. de poils); vérification avait été faite de l'absence d'As dans les poils avant le début des injections. Ces quantités d'As, supérieures à celles que Gautier et Bertrand ont trouvé normalement, permettent de penser qu'une minime fraction de l'As arsénobenzolique peut se déposer dans les poils.

En ce qui concerne la *sueur,* les données sont contradictoires; alors que Bergeron et Lematre, ainsi que Almkvist et Welander et que Klason ont pu en déceler des traces (après

administration, il est vrai, d'As minéral), Tachau, Ullmann, Stümpke et Siegfried n'ont pu en révéler la présence.

Pour le *lait,* tandis qu'on a pu y doser des quantités minimes d'As après administration d'arsenicaux minéraux, les analyses ont été le plus souvent négatives après traitement arsénobenzolique : résultat nul pour Chambrelent et Chevrier dans le lait de chèvre, pour Plaut (avec la méthode de Gosio) dans le lait de femme, pour Stern (avec la réaction d'Abelin) dans le même lait, pour Taege et Dubot. Seul Jesimek a pu en vérifier l'existence.

Enfin, Fraenkel-Heiden et Navassart auraient pu confirmer l'élimination de l'As du salvarsan par les *menstrues* en constatant une élévation anormale du taux de l'As urinaire pendant la période menstruelle. Mais l'irrégularité de l'élimination de l'As par les urines doit faire admettre des réserves à l'interprétation de ces résultats.

Somme toute, ces diverses voies d'élimination, si tant est qu'elles existent, sont d'une importance trop minime pour entrer en ligne de compte à côté des voies principales d'élimination : la voie urinaire et la voie intestinale.

CHAPITRE II

RECHERCHES PERSONNELLES CONCERNANT

A. - Les cacodylates.

L'absence de données précises concernant l'élimination des cacodylates introduits par voie veineuse et à haute dose, principalement en ce qui concerne l'élimination fécale, dont l'étude ne semble pas avoir été entreprise, a orienté nos recherches dans cette direction.

Nous avons procédé à une vingtaine d'analyses à ce sujet : nous nous en sommes tenu à ce nombre relativement restreint, nos résultats ayant été en parfaite concordance entre eux, comme avec ceux de nos prédécesseurs.

OBSERVATION VII

N..., femme de 36 ans ; spasme de torsion et athétose postencéphalitiques. Le traitement cacodylique à hautes doses est institué dans le but de diminuer les phénomènes d'hypertonie dont souffre la malade. État général bon ; pas de troubles rénaux, ni hépatiques. Pas de traitement arsenical antérieur. (Sujet V, Analyses 137 à 149.)

TABLEAU.

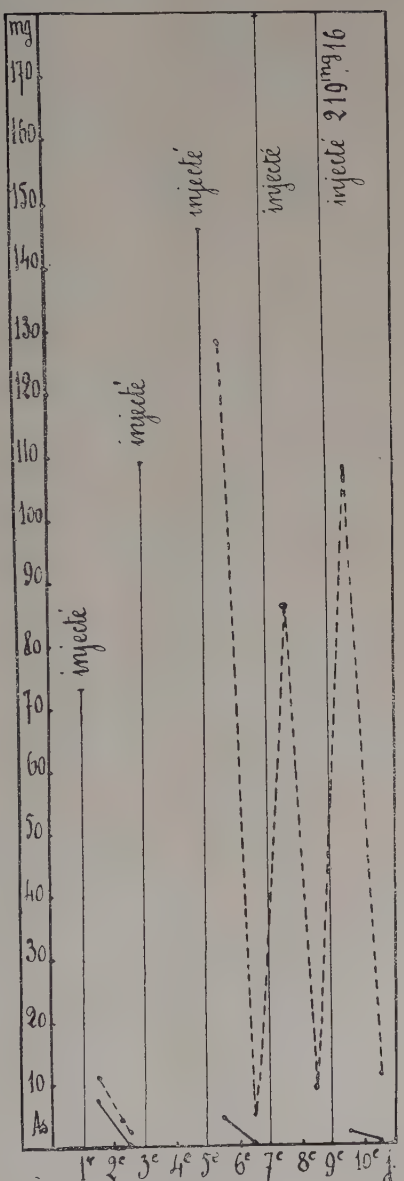
Femme en février 1922	Reçoit en inj. intra-veineuse cacodylate : As (*a*)	Excrète					
		Urines			Fèces		
		Quantité d'urines	Quantité d'As	Prop. d'As excrété (*a*)	Quantité de fèces	Quantité d'As	Prop. d'As excrété (*a*)
	gr. mgr.	c/m^3 mgr.		%	gr. mgr.		%
Le 15.....	0,20 : 73,2	500 11,25		(*b*)	150 7,6		(*b*)
16.....		700 2,275		3,1	(constipation ; pas de fèces)		
17.... (*c*)	0,30 : 109,8	» »		»	» »		»
18.... (*c*)		» »		»	» »		»
19.....	0,40 : 146,4	800 128		87,5	375 3,375		2,3
20.....		400 5		3,4	170 0,142		0,09
21.....	0,50 : 183	470 84,6		46,2	(constipation ; pas de fèces)		
22.....		625 9,238		5	(constipation ; pas de fèces)		
23.....	0,60 : 219,6	600 100,8		45,8	90 2		0,91
24.....		800 11,2		5,1	145 0,345		0,15

(*a*) Les proportions d'As excrété sont établies par rapport à l'As injecté ; celui est estimé à 36,6 % du cacodylate injecté, d'après la formule du Codex, qui contient 2,5 molécules d'eau. Les proportions ainsi calculées sont inférieures à celles que nous avons données dans nos communications à la Société de Biologie et dans la Revue Médicale de l'Est ; ces dernières étaient établies d'après une formule donnée par Kohn-Abrest, contenant 4 molécules d'eau et correspondant à une teneur théorique de 32,3 % d'As et à une teneur réelle de 31,25 %. Nous avons, du reste, vérifié que le chiffre de 36,6 se rapprochait plus de la vérité que ne le faisaient les autres chiffres indiqués avec la solution utilisée pour les injections. (Analyse d'épreuve p. 44.)

(*b*) Nous ne tiendrons pas compte des chiffres de cette journée, les selles ayant été, par suite de diarrhée, mélangées d'un peu d'urine.

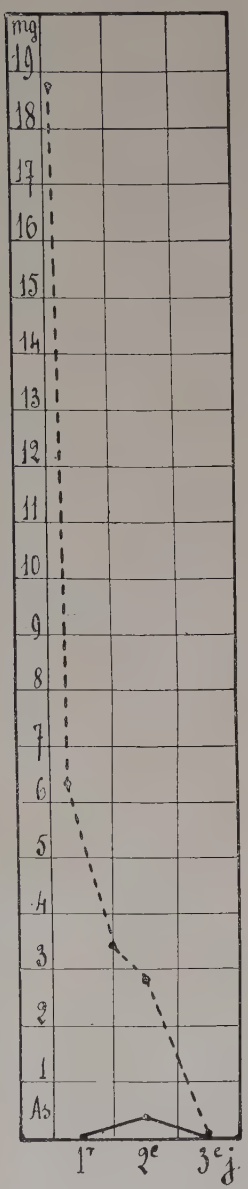
(*c*) Les produits d'excrétion n'ont pas été analysés le 17 et le 18 février.

Observation VII



..... Elimination urinaire.
——— Elimination fécale.

Observation VIII



OBSERVATION VIII

M..., étudiant, 26 ans, bien portant. (Sujet VI, Analyses 150 à 157.)

Etudiant reçoit, le 21 mars 1922: cacodylate, 0 gr. 10 (As, 36 mgr. 6)	Excrète					
	Urines			Fèces		
	c/m^3	mgr.	%	gr.	mgr.	%
2 heures après l'injection...	300	18,75	51,2			
De la 2e à la 6e heure.....	230	6,33	17,3	43	traces	
De la 6e à la 24e heure.....	900	3,37	9,2			
Au cours de la 2e journée...	1400	2,8	7,6	100	0,3	0,8
Au cours de la 3e journée...	2350	traces		200	traces	

Notons tout d'abord que, dans l'observation VII, la malade a été constipée à deux reprises. Comment faut-il interpréter les résultats obtenus après une ou deux journées de constipation? Sans doute faudrait-il répartir l'As trouvé ce jour-là sur les jours précédents: mais on ne peut le faire exactement, l'excrétion variant d'un jour à l'autre; en fait, l'élimination de l'As des cacodylates par les selles est si minime que, dans le cas présent, nous avons négligé cette cause d'erreur.

Si nous établissons les moyennes des proportions d'As excrétées dans les urines et les fèces au cours des deux premières journées qui suivent l'injection, nous obtiendrons les résultats suivants:

	Pour les urines		Pour les fèces	
Au cours de la	1re journée	2e journée	1re journée	2e journée
	87,5	3,1	2,3	0,09
	46,2	3,4	0,91	0,15
	45,8	5	traces	0,8
	77,7	5,1		
		7,6		
Total	257,2	24,2	3,21	1,04
Moyenne (%)..	64,2	4,8	1,07	0,35

Nous trouvons donc que l'As éliminé par les urines, au cours de la première journée qui suit l'injection, représente en moyenne 64,2 % de l'As injecté et qu'elle n'en représente plus le lendemain que 4,8 % ; dans le seul cas où nous ayons dosé l'As des urines trois jours après l'injection, nous n'en avons trouvé que des traces. 98 % de l'As éliminé passent par les *urines;* 2 % seulement par les *fèces.*

Mais en outre, l'observation VIII montre encore mieux avec quelle rapidité se fait l'élimination par les urines. Sur les 77,7 % éliminés dans les urines de la première journée, 51,2 % se retrouvent déjà dans l'émission des deux premières heures ; de la deuxième à la sixième heure, donc en un laps de temps double, on n'en trouve déjà plus que 17,3 % ; enfin, il n'y en a plus que 9,2 % dans les urines émises entre la sixième et la vingt-quatrième heure.

En comparaison avec ces éliminations énormes, celles qui se font par la voie intestinale sont traduites par des chiffres extrêmement faibles : 1,07 % le premier jour ; 0,35 % le deuxième jour.

Ni d'une injection à l'autre, ni d'un sujet à l'autre, nous n'avons observé de variation considérable dans le mode, ni dans le rythme de l'élimination.

Si nous comparons ces résultats à ceux publiés jusqu'à présent, nous voyons qu'ils cadrent parfaitement avec la plupart de ceux-ci : seulement, comme nous avons administré le cacodylate par voie intra-veineuse, l'élimination est encore plus rapide et plus intense dans les cas que nous avons suivis que dans ceux étudiés jusqu'alors : dans nos observations, le maximum de l'élimination est déjà atteint à la deuxième heure après l'injection ; Mouneyrat l'a noté entre la quatrième et la cinquième heure après l'ingestion du produit. Enfin, au cours

de la première journée, nous trouvons une excrétion moyenne de 64,2 % plus élevée que celle de 60 % observée par Mouneyrat et celle de 38,6 % observée par Imbert et Badel.

D'autre part, nos analyses démontrent la faiblesse de l'élimination par les selles qui, en cas d'injection intra-veineuse, est tout à fait négligeable.

B. - Les arsénobenzènes.

Nous avons procédé à une centaine d'analyses de selles et d'urines chez des sujets soumis à des injections intra-veineuses de novarsénobenzènes pour établir, comme pour les cacodylates, des bilans d'élimination de l'As introduit sous cette forme dans l'organisme, afin de comparer ainsi d'une façon précise l'importance relative des deux grandes voies d'élimination et d'obtenir des chiffres qui puissent servir de base à l'étude des modifications pathologiques de ces éliminations.

Les malades que nous avons suivis étaient des adultes jeunes atteints de syphilis primaire ou primosecondaire, indemnes de toute tare rénale ou hépatique.

OBSERVATION IX

(Analyses 3 et 4). X..., femme de 35 ans. Syphilis secondaire Reçoit en fin de traitement 0 gr. 90 de novarsénobenzol Billon, contenant environ 180 mgr. d'As, le 27 septembre 1921, à 10 h.

Excrète	Quantité d'urine	As des urines	Prop. par rap à As injecté	Quantité des fèces	As des fèces	Prop. par rap. à As injecté
	c/m³	mgr.	%	gr.	mgr.	%
du 27 sept. à 10 h. au 28 sept. à 10 h.	800	9,24	5,13	60	4,8	2,66

OBSERVATION X

(Analyses 6 à 9). Y..., femme de 18 ans. Syphilis secondaire Reçoit en fin de traitement 0 gr. 75 de novarsénobenzol Billon, contenant environ 150 mgr. d'As, le 7 octobre 1921, à 11 heures.

Excrète	Quantité d'urine	As des urines	Prop. par rap. à As injecté	Quantité des fèces	As des fèces	Prop. par rap. à As injecté
	c/m^3	mgr.	%	gr.	mgr.	%
du 7 au 8 octobre	750	9	6	85	3,82	2,54
du 8 au 9 octobre	820	1,64	1,1	220	26,4	17,6

OBSERVATION XI

(Analyses 14 à 15). Z..., femme de 22 ans. Syphilis secondaire. Reçoit en fin de traitement 0 gr. 75 de novarsénobenzol Billon, soit 150 mgr. d'As environ, le 12 octobre 1921, à 12 heures.

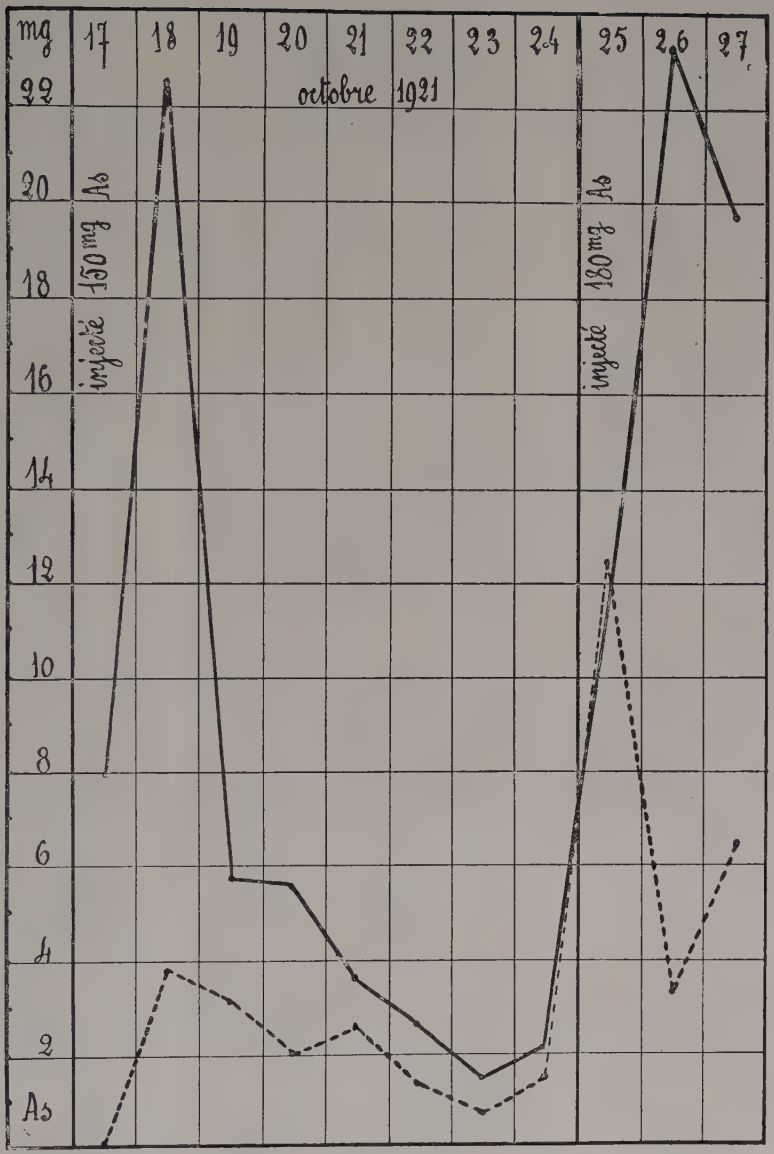
Excrète	Quantité d'urine	As des urines	Prop. par rap. Prop. par rap	Quantité des fèces	As des fèces	Prop. par rap. à As injecté
	c/m^3	mgr.	%	gr.	mgr	%
du 12 oct. à 12 h. au 13 oct. à 12 h.	860	0	0	258	5,16	3,44

OBSERVATION XII

(Sujet 1, Analyses 18 à 41). P... Eloïse, 28 ans, couturière. Syphilides papulo-hypertrophiques de la région ano-vulvaire. Exanthème du tronc. A reçu : 0 gr. 15 de novarsénobenzol Billon, le 24 septembre 1921 ; 0 gr. 30 le 27 septembre 1921 ; 0 gr. 45 le 1er octobre 1921 ; 0 gr. 60 le 5 octobre 1921 ; 0 gr. 75 le 12 octobre 1921, soit environ 150 mgr. d'As. TABLEAU.

	Quantité d'urine	As des urines	Prop. par rap. à As injecté	Quantité des fèces	As des fèces	Prop. par rap. à As injecté
	c/m^3	mgr.	%	gr.	mgr.	%
Excrète du 16 au 17.	1300	1,95	1,3	220	2,475	1,65
[Reçoit, le 17, ogr. 75 de novarsénobenzol, contenant environ 150 mgr. d'As.]						
Excrète du 17 au 18.	1300	0	0	164	7,87	5,25
— du 18 au 19.	1200	3,8	2,53	250	22,5	15
— du 19 au 20.	1200	3,1	2	330	5,77	3,84
— du 20 au 21.	1300	2,062	1,37	374	5,61	3,74
— du 21 au 22.	1400	2,62	1,74	327	3,68	2,45
— du 22 au 23.	1300	1,3	0,86	390	2,73	1,82
— du 23 au 24	1200	0,75	0,5	277	1,66	1,1
— du 24 au 25	1300	1,62	1,08	365	2,19	1,46
[Reçoit, le 25, 0 gr. 90 de novarsénobenzol, contenant environ 180 mgr. d'As.]						
Excrète du 25 au 26.	1100	12,37	6,87	110	11,55	6,41
— du 26 au 27	900	3,37	1,83	442	23,2	12,88
— du 27 au 28.	1300	6,5	3,61	328	19,76	10,97

(La méthode de destruction utilisée pour les analyses des excreta effectuées du 16 au 25 octobre 1921 a été celle de Kohn-Abrest. En dehors de celles-ci nous avons toujours utilisé dans nos recherches la méthode de destruction nitro-mangano-sulfurique de Denigès.)



OBSERVATION XII. { Tracé de l'élimination des urines : .....
Tracé de l'élimination des fèces : ———

OBSERVATION XIII

(Sujet II, Analyses 59 à 63). W..., femme de 17 ans. Chancre des grandes lèvres.

[Reçoit, le 15 novembre 1921, à 10 heures, 0 gr. 15 de novarsénobenzol (Rhodarsan), soit environ 30 mgr. d'As.]

	Quantité d'urine	As des urines	Prop. par rap à As injecté	Quantité des fèces	As des fèces	Prop. par rap à As injecté
	c/m³	mgr.	%	gr.	mgr.	%
Excrète du 15 au 16.	750	1,125	3,75	constip.		
— du 16 au 17.	1100	1,65	5,5	55	1,2	4
— du 17 au 18.	interrupt.					
Reçoit, le 18 novembre, 0 gr. 30 de novarsénobenzol (Rhodarsan), soit environ 60 mgr. d'As.]						
Excrète du 18 au 19.	1000	2,4	4	93	3,72	6,2

OBSERVATION XIV

(Sujet III, Analyses 64 à 115). D... Charles, 38 ans, maçon. Accident primaire du fourreau de la verge.

[Reçoit, le 22 novembre 1921, 0 gr. 15 de novarsénobenzol (Rhodarsan), soit environ 30 mgr. d'As.]

	Quantité d'urine	As des urines	Prop. par rap. à As injecté	Quantité des fèces	As des fèces	Prop. par rap. à As injecté
	c/m³	mgr.	%	gr.	mgr.	%
Excrète du 22 au 23	600	0,84	2,8	100	1	3,33
— du 23 au 24.	1000	0,37	1,23	136	2,04	6,8
— du 24 au 25.	interrupt.					

[Reçoit le 25 novembre 1921, 0 gr. 30 de novarsénobenzol (Rhodarsan), soit environ 60 mgr. d'As.]

	Quantité d'urine	des urines As	Prop. par rap à As injecté	Quantité des fèces	As des fèces	Prop. par rap. à As injecté
	c/m³	mgr.	%	gr.	mgr.	%
Excrète du 25 au 26.	1500	5,81	9,68	201	15,08	25,13
— du 26 au 27.	850	2,55	4,25	153	3,06	5,1
— du 27 au 28.	interrupt.					
— du 28 au 29.	950	1,33	2,21	205	1,23	2,05
— du 29 au 30	interrupt.					
[Reçoit, le 30 novembre 1921, 0 gr. 45 de novarsénobenzol (Rhodarsan), soit environ 90 mgr. d'As.]						
30 nov. au 1er déc.	1000	7	7,77	225	8,44	9,38
Excrète du 1 au 2.	1300	3,9	4,33	153	10,33	11,45
— du 2 au 3	1850	2	2,22	203	5,075	5,64
[Reçoit, le 3 décembre 1921, 0 gr. 60 de novarsénobenzol (Rhodarsan), soit environ 120 mgr. d'As.]						
Excrète du 3 au 4.	950	5,7	4,75	193	8,69	7,24
— du 4 au 5	1600	0	0	360	20,25	16,87
— du 5 au 6.	1000	5,04	4,2	175	6,56	5,46
— du 6 au 7.	1700	1,72	1,43	250	3,5	2,91
— du 7 au 8.	2000	2,1	1,75	320	2,16	1,8
— du 8 au 9.	1800	0,81	0,675	285	0,57	0,475
— du 9 au 10.	2000	traces)	(traces)	138	0,96	0,8
[Reçoit, le 10 décembre 1921, 0 gr. 75 de novarsénobenzol (Rhodarsan), soit environ 150 mgr. d'As.]						
Excrète du 10 au 11.	450 (?)	3,46	2,3	60	10	6,66
— du 11 au 12.	1400	2,31	1,54	235	25,38	16,92
— du 12 au 13.	1000	0,675	0,45	145	6,96	4,64
— du 13 au 14.	1700	2,448	1,63	170	5,1	3,4
— du 14 au 15.	1900	0,617	0,41	260	5,85	3,9
— du 15 au 16.	1900	1,42	0,94	322	4,025	2,68
— du 16 au 17.	1900	traces)	(traces)	85	0,423	0,28

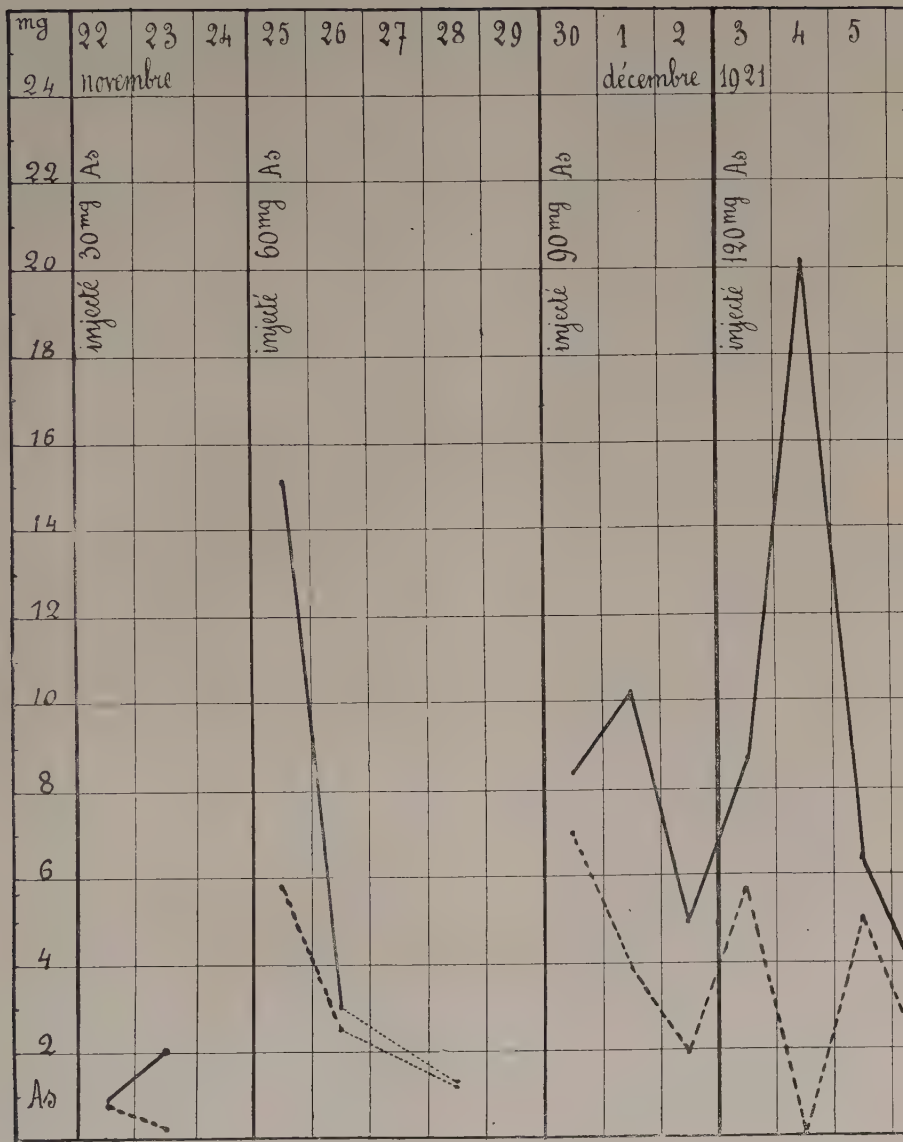
[Reçoit, le 17 décembre 1921, 0 gr. 90 de novarsénobenzol (Rhodarsan), soit environ 180 mgr. d'As.]

	Quantité d'urine	As des urines	Prop. par rap. à As injecté	Quantité des fèces	As des fèces	Prop. par rap. à As injecté
	c/m^3	mgr.	%	gr.	mgr.	%
Excrète du 17 au 18.	1000	7,5	4,17	330	18,81	10,45
— du 18 au 19.	1800	2,25	1,25	298	22,35	12,41
— du 19 au 20.	1700	2,72	1,51	215	3,78	2,1
— du 20 au 21.	1600	0	0	165	2,79	1,55

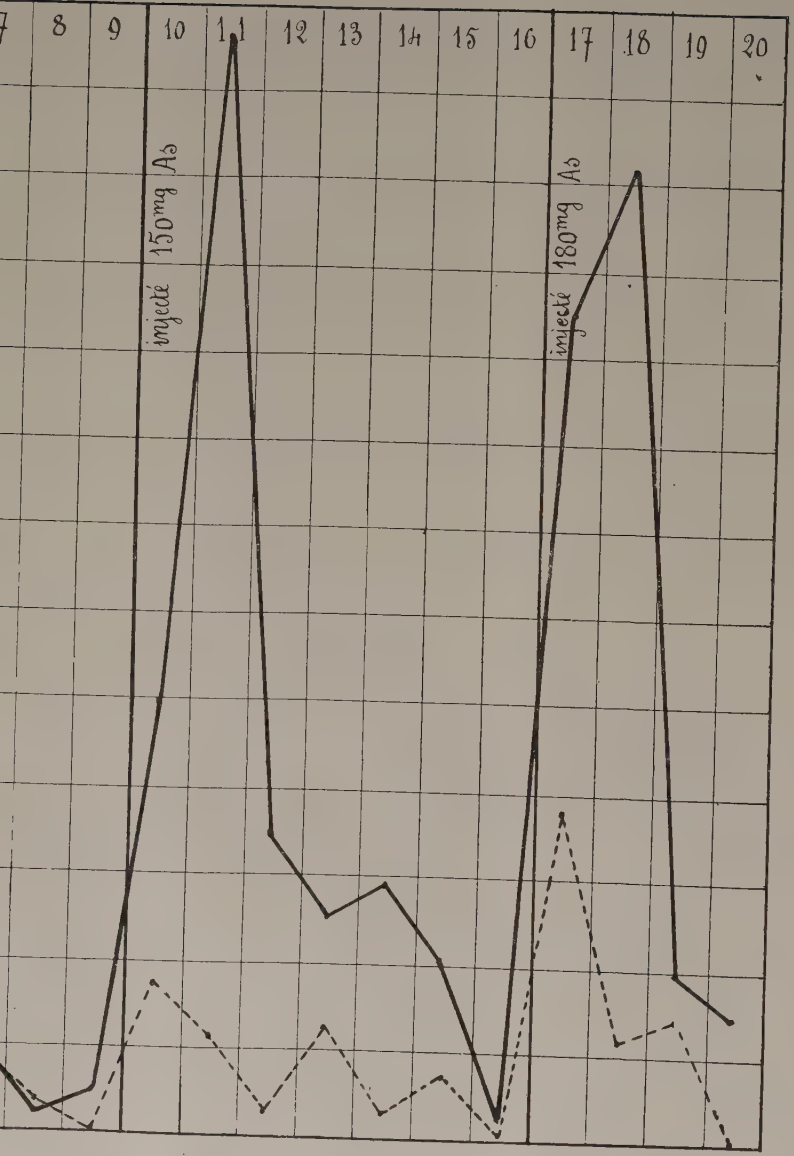
Classons maintenant les proportions de l'As éliminé quotidiennement par les urines et les fèces en dressant, dans une même colonne, les chiffres obtenus pour les mêmes jours suivant l'injection et en les rangeant, dans chaque colonne, selon le nombre d'injections précédentes : nous pourrons ainsi :

1° Etablir les moyennes des proportions éliminées chaque jour ;

2° Nous rendre compte de l'effet des injections antérieures



OBSERVATION XIV. { Tracé de l'élimination des urines: .....
Tracé de l'élimination des fèces: ——


7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
injecté 150mg As
injecté 180mg As

Commençons par les éliminations urinaires :

1er jour	après une	2e jour	après une	3e jour	après une	4e jour	après une
%		%		%		%	
3,75	1re injection	5,5	1re injection	2,22	3e injection	2,21	2e injection
2,8		1,23		4,2	4e injection	1,43	4e injection
4	2e injection	4,25	2e injection	0,45	5e injection	1,63	5e injection
9,68		4,33	3e injection	2	6e injection	0	6e injection
7,77	3e injection	0	4e injection	1,51		1,37	
4,75	4e injection	1,54	5e injection	3,61	7e injection	6,64	Total
2,30	5e injection	1,25	6e injection	13,99	Total	1,33	*Moyenne*
4,17	6e injection	1,1		2,33	*Moyenne*		
6		2,53					
0		1,87	7e injection				
0		23,60	Total				
5,13	7e injection	2,36	*Moyenne*				
6,87							
57,22	Total						
4,4	*Moyenne*						

5e jour	après une	6e jour	après une	7e jour	après une	8e jour	après une
%		%		%		%	
1,75	4e injection	0,675	4e injection	traces	4e injection	1,08	6e injection
1,30	5e injection	0,94	5e injection	traces	5e injection		
0,41		0,86	6e injection	0,5	6e injection		
1,74	6e injection	2,475	Total	0,5	Total		
5,20	Total	0,825	*Moyenne*	0,2	*Moyenne*		
1,30	*Moyenne*						

Classons de même les proportions d'As éliminées par les selles :

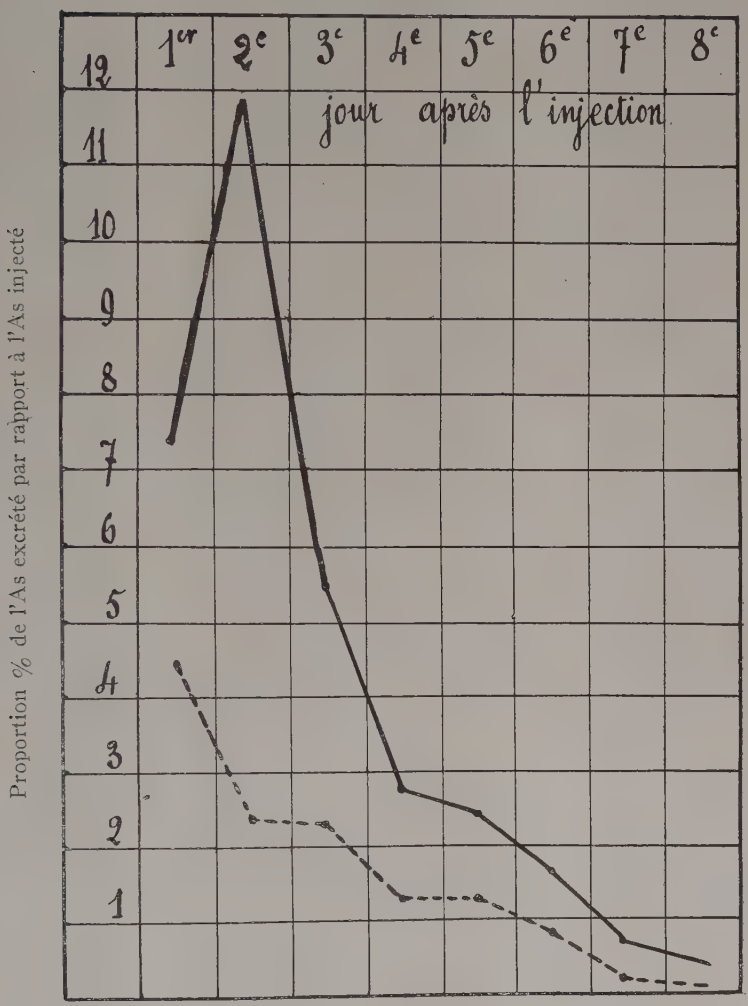
1er jour	après une	2e jour	après une	3e jour	après une	4e jour	après une
%		%		%		%	
3,33	1re injection	4	1re injection	5,64	3e injection	2,05	3e injection
6,2	2e injection	6,8		5,46	4e injection	2,91	4e injection
25,13		5,1	2e injection	4,64	5e injection	3,4	5e injection
9,8	3e injection	11,48	3e injection	2,1	6e injection	1,55	6e injection
7,23	4e injection	16,87	4e injection	3,84		3,74	
6,66	5e injection	16,92	5e injection	10,97	7e injection		
2,54	6e injection	12,41	6e injection			13,65	Total
3,44		15		32,65	Total	2,73	*Moyenne*
5,25		17,6		5,44	*Moyenne*		
10,45		12,88	7e injection				
2,65	7e injection						
6,41		119,06	Total				
88,68	Total	11,90	*Moyenne*				
7,39	*Moyenne*						

5e jour	après une	6e jour	après une	7e jour	après une	8e jour	après une
%		%		%		%	
1,8	4e injection	0,475	4e injection	0,8	4e injection	1,46	6e injection
3,9	5e injection	2,68	5e injection	0,28	5e injection		
1,65		1,82	6e injection	1,1	6e injection		
2,45	6e injection						
		4,975	Total	2,18	Total		
9,80	Total	1,66	*Moyenne*	0,73	*Moyenne*		
2,45	*Moyenne*						

En résumé, nous trouvons qu'*en sept jours il y a environ* 12,745 % *de l'As injecté qui sont éliminés par les urines et* 32,3 % *qui sont éliminés par les selles, soit au total environ* 45 % *de l'As injecté. Pour* 100 *parties d'As éliminé,* 28,3 *passent par la voie urinaire,* 71,6 *par la voie intestinale.*

Quant au rythme moyen de l'élimination, il est traduit par les deux courbes du graphique suivant :

Courbes de l'élimination de l'As des novarsénobenzènes injectés par voie intra-veineuse



As des fèces: ——
As des urines: .....

Tous ces chiffres, tableaux et graphiques font ressortir nettement les points suivants :

1° Les *selles* constituent la principale voie d'élimination de l'As des arsénobenzènes. Cette prédominance de l'excrétion fécale sur l'excrétion urinaire est plus ou moins importante ; mais il n'y a pour ainsi dire aucune exception à cette règle.

2° Les courbes d'élimination sont sensiblement parallèles pour les urines et les fèces si l'on tient compte du retard de l'excrétion fécale sur l'excrétion urinaire ; c'est ainsi que le maximum se trouve pour l'As *urinaire* d'ordinaire dans la première journée qui suit l'injection, rarement dans la deuxième ; jamais nous ne l'avons observé le troisième jour ; l'élimination tombe au-dessous de 1 % le sixième jour ; les jours suivants on ne trouve plus d'ordinaire que des traces d'As dans les urines. Dans les *selles,* le maximum tombe d'ordinaire le deuxième jour, rarement le premier, exceptionnellement le troisième ; l'élimination descend au-dessous de 1 % aux environs du septième jour ; comme pour les urines, on peut encore trouver des quantités appréciables d'As dans les selles des jours suivants.

3° Il ne nous a pas paru y avoir de rapport entre le volume des urines ou le poids des fèces et la quantité d'As y contenue : notons seulement, en ce qui concerne les fèces, que les selles renfermant de fortes quantités d'As étaient de consistance molle ou même diarrhéique, ce qui traduit sans doute la réaction de défense, l'effort de désintoxication du tractus intestinal.

4° Nous avons été fort surpris de trouver parfois les urines d'un patient complètement exemptes d'As, soit le premier,

soit le deuxième, soit le quatrième jour après l'injection; cette absence ne paraît pas tenir à ce que l'As n'est plus en circulation dans le milieu sanguin, puisque les fèces émises parallèlement contiennent souvent de fortes proportions d'As; à moins cependant qu'il ne se trouve sous une forme telle qu'il soit facilement repris par le foie et au contraire difficilement séparé par le rein; Ou bien le phénomène doit-il être attribué au fonctionnement du rein? Il y aurait intérêt, en tout cas, à se rendre compte, en dosant séparément l'As d'émissions fractionnées, si le phénomène n'est pas plus fréquent qu'il ne le paraît à l'analyse du mélange des émissions quotidiennes

5° Il y a des variations individuelles assez étendues et aussi, chez un même individu, des variations notables d'une injection à l'autre; cependant ces variations n'altèrent pas sensiblement l'allure générale de l'élimination du métalloïde.

6° Notre expérience ne permet pas de dire que les proportions d'As éliminées au fur et à mesure que l'on répète les injections et qu'on élève les doses injectées varient suivant un sens déterminé. Cependant nous n'avons pas eu l'occasion d'envisager isolément ces deux factuers comme il conviendrait.

7° La proportion retrouvée en sept jours dans les selles et les urines équivaut en moyenne à 45 % de l'As introduit dans l'organisme. Mais ce chiffre est au-dessous de la vérité: il y a, dans l'étude d'un pareil bilan, trois principales causes d'erreur s'additionnant dans le même sens et qu'il est pour ainsi dire impossible d'éviter complètement: tout d'abord, au cours de l'injection, il se produit toujours des pertes dans le corps de la seringue et dans l'aiguille, ainsi que dans l'ampoule où l'on prépare la solution; en second lieu, malgré une surveillance attentive et la docilité des sujets, il est très difficile

d'éviter des pertes dans le recueil des déjections, outre la difficulté qu'il y a à obtenir séparément urines et selles ; enfin les opérations de destruction, au cours de l'analyse, s'accompagnent toujours de quelques pertes inévitables. Nous croyons qu'en admettant au total une perte du tiers, nous nous rapprocherons sensiblement de la vérité, et on peut penser qu'en réalité 60 % de l'As injecté sont éliminés dans les sept jours qui suivent l'injection. Etant donné le peu d'importance de l'élimination cutanée de l'As, il faut admettre que la majeure partie des 40 % restant est fixée temporairement dans l'organisme d'où elle est éliminée à l'état de traces pendant des mois par les diverss émonctoires, comme l'ont montré de nombreux auteurs. On retrouve à peine 1 cgr. d'As (Kohn-Abrest) dans l'ensemble des viscères de sujets soumis, quelques jours avant leur mort, à un traitement arsénobenzolique ; mais il est probable que l'organisme en contient plus dans les tissus cutané, musculaire et osseux, du fait de leur masse, quoiqu'ils soient moins riches en As, proportionnellement à un poids identique, que certains viscères.

Si nous comparons ces résultats à ceux de nos prédécesseurs, nous voyons d'abord qu'ils confirment, sur la lenteur relative de l'excrétion de l'As des arsénobenzènes, l'opinion des auteurs qui ont aussi étudié l'excrétion de l'As métalloïdique, contrairement à ce qu'on pu avancer ceux qui, sur la foi de la diazoréaction, ont affirmé que les arsénobenzènes sont éliminés en quelques heures par les urines.

Parmi les auteurs qui ont cherché directement l'As, seuls, Fischer et Hoppe ont trouvé la proportion énorme de 50 % de l'As injecté dans les urines de la semaine suivant une injection d'arsénobenzol ; ces chiffres, qui n'ont depuis reçu

aucune confirmation, sont manifestement exagérés et paraissent encore devoir être attribués à la méthode de dosage utilisée par ces auteurs, qui ont pesé l'As sous forme d'arséniate ammoniaco-magnésien. Cette méthode donne des chiffres deux à quatre fois trop élevés, comme l'a montré le professeur Garnier.

Pour l'élimination urinaire, en ce qui concerne sa valeur, la durée des excrétions intenses et son maximum, nos résultats cadrent remarquablement avec ceux de Tendron (13 % en sept jours), de Bongrand, de Frenkel-Heiden et Navassart, de Ullmann (9,48 % en cinq jours), de Azémar et Galonnier, enfin avec ceux de Underhill et Davis (15,68 % en cinq jours); en ce qui concerne ces derniers auteurs, qui ont trouvé d'ordinaire le maximum de l'élimination au deuxième jour, nous l'avons constaté beaucoup plus souvent le premier jour; nous ne partageons pas, non plus, leur opinion suivant laquelle la proportion d'As éliminé croîtrait à chaque injection successive; et, du reste, leurs propres données à ce sujet ne nous ont nullement paru convaincantes.

Enfin, en ce qui concerne la prépondérance de l'élimination intestinale, nos résultats confirment et précisent ce fait, déjà soupçonné ou affirmé par Fischer et Hoppe, Frenkel-Heiden et Navassart, Bourget, Ullmann, Stühmer, Obregia et Carniol, Pomaret et M. Bloch, Underhill et Davis.

Comparaison entre l'élimination de l'As des cacodylates et des arsénobenzènes

Si nous confrontons nos données personnelles, relatives à l'élimination de l'As des cacodylates et des arsénobenzènes, nous trouvons, en ce qui concerne la *rapidité de l'élimination*

vitesse extrême pour l'As des cacodylates; vitesse beaucoup moins grande pour l'As des arsénobenzènes.

Les courbes ci-contre traduisent à l'œil, d'une façon manifeste, cette différence dans la vitesse d'élimination.

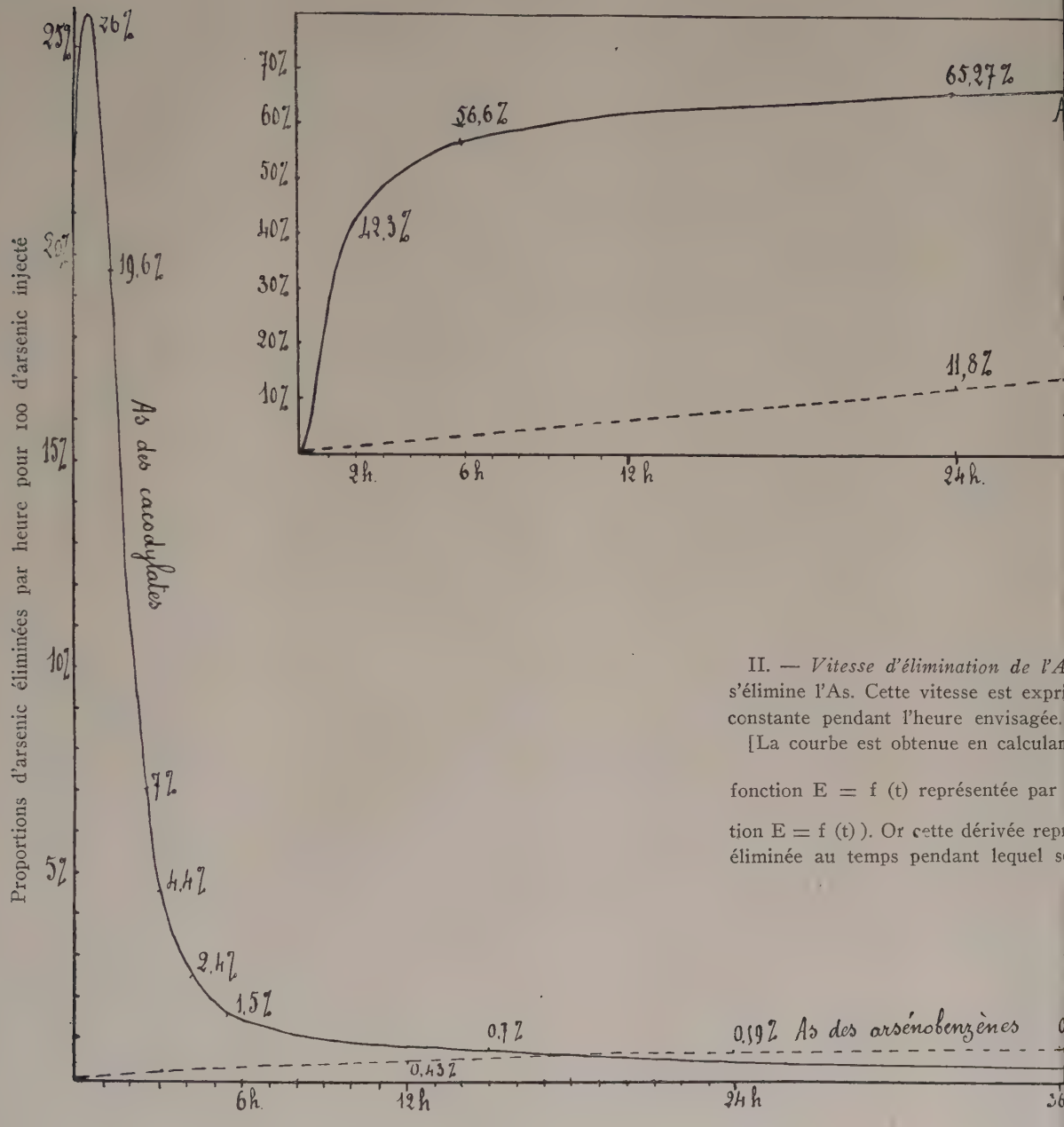
En ce qui concerne la *voie d'élimination:* prépondérance énorme de la voie urinaire pour les cacodylates; prépondérance marquée de la voie intestinale pour les arsénobenzènes.

Enfin, il semble que l'excrétion des cacodylates soit beaucoup plus régulière et moins sujette à des variations que celle des arsénobenzènes.

Tous ces faits permettent de penser que le métabolisme de ces deux séries, grasse et cyclique des composés arsenicaux, est aussi très différent à l'intérieur de l'organisme: alors que les cacodylates le traversent sans y subir ni modification chimique, ni fixation sur les tissus, les arsénobenzènes y sont retenus bien plus longtemps et en bien plus forte proportion; leur molécule bien moins résistante que celle des cacodylates, y est sans doute partiellement dissociée, puisque l'excrétion du groupement organique aminé semble terminée en 48 heures au maximum, tandis que celle du métalloïde As se prolonge beaucoup plus longtemps.

Notons enfin que le laps de temps ménagé ordinairement entre deux injections intra-veineuses successives d'arsénobenzène et de cacodylate, soit respectivement sept et deux jours, correspond sensiblement à la période pendant laquelle ces corps sont éliminés en quantité appréciable, donc circulent en une certaine proportion dans le milieu intérieur.

I. — Courbe des quantités d'As éliminées au bout d'un temps donné, e primées en pour cent de



II. — *Vitesse d'élimination de l'A*

s'élimine l'As. Cette vitesse est expri

constante pendant l'heure envisagée.

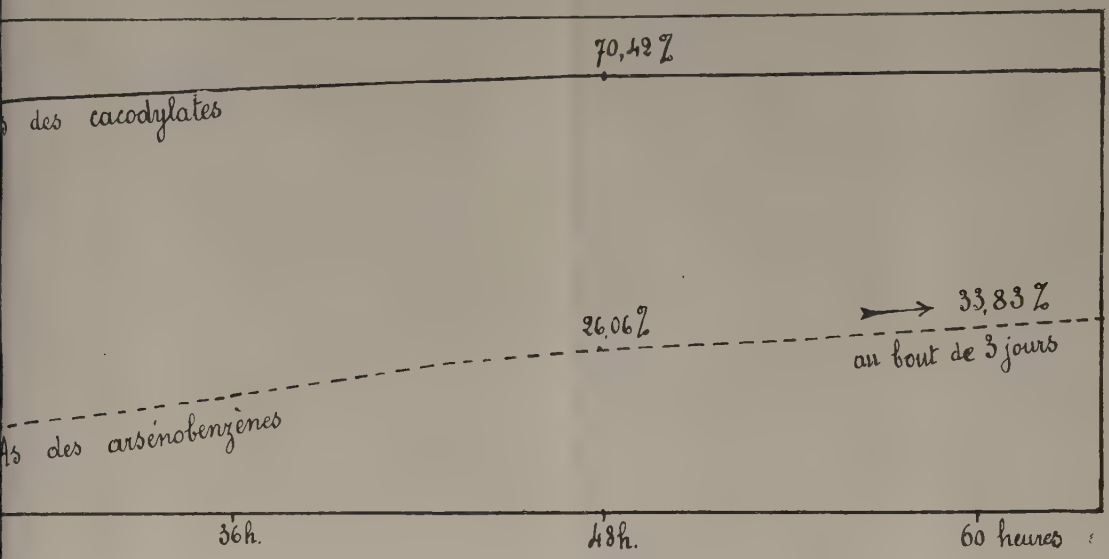
[La courbe est obtenue en calculan

fonction E = f (t) représentée par

tion E = f (t)). Or cette dérivée repr

éliminée au temps pendant lequel s

As injecté (courbe représentant les variations de la fonction E = f (t) [E étant la quant. d'As éliminée / t — le temps.]

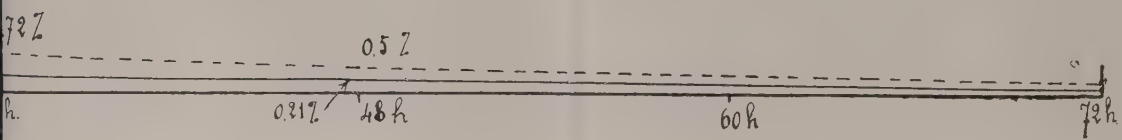


. — Cette courbe donne, pour les différentes heures des 3 premières journées, la vitesse avec laquelle
mée en pourcentage de l'As qui serait éliminé en une heure, si la vitesse de l'élimination se maintenait

t les variations de la pente de la tangente à la courbe N° 1. Elle représente la fonction dérivée de la

a courbe N° 1 ; elle donne donc pour chaque instant la limite vers laquelle tent $\frac{d\,E}{d\,t}$ (dérivée de la fonc-

ésente la vitesse de l'élimination puisqu'elle est la limite vers laquelle tend le rapport de la quantité d'As
fait l'élimination.]



C. - Recherches expérimentales concernant l'élimination de l'As arsénobenzolique.

L'importance de l'excrétion de l'As arsénobenzolique par les selles soulève une question du plus haut intérêt : quelle est la part du tube digestif proprement dit et quelle est celle de ses glandes annexes, principalement du foie, dans cette élimination ? Et subsidiairement s'en pose une deuxième : l'As d'origine arsénobenzolique déversé par excrétion dans la lumière intestinale est-il susceptible d'être réabsorbé par la muqueuse ?

C'est dans le but de répondre à la première de ces questions que nous avons imaginé l'expérience suivante, que nous n'avons pas eu malheureusement l'occasion de renouveler, mais qui s'est trouvée corroborée dans plusieurs de ses particularités par celle que nous avons relatée dans l'observation II. Aussi croyons-nous pouvoir la rapporter ici et en signaler les points intéressants, sans toutefois vouloir les considérer comme hors de discussion.

L'idée de cette expérience nous est venue à la lecture du travail où Pomaret (1920) note qu'il a pu déceler, dans la bile recueillie chez un chien, au cours des deux premières heures suivant l'injection de novarsénobenzol, une quantité considérable d'As. Nous avons donc songé à poursuivre cette expérience en isolant, pendant un certain temps, la bile du contenu digestif, de façon à doser isolément la sécrétion biliaire et les fèces.

OBSERVATION XV

Dans ce but, un chien de 15 kg. (chloralosé) reçoit 0 gr. 30 de novarsénobenzol en injection intraveineuse, soit environ 60 mgr. d'As. Puis on isole et on résèque entre deux ligatures une portion du cholédoque. Enfin, une sonde de Pezzer est placée dans la vésicule et fixée à la paroi. Un ballonnet de caoutchouc, placé à l'extrémité de la sonde, est maintenu dans le pansement dans lequel l'animal est enveloppé (Opérateurs: docteurs Fourche et Hermann). Suites opératoires normales: on peut recueillir quotidiennement environ 40 $\%_m$ de bile seulement. Le huitième jour après l'intervention, le fond de la vésicule s'étant sphacélé, la sonde s'échappe au dehors.

L'animal est sacrifié. A l'autopsie, sauf un petit abcès péritonéal enkysté dans l'épiploon, le long de la suture de la laparotomie, abdomen normal. On vérifie que le cholédoque est bien sectionné et qu'il n'y a pas de canaux hépatiques aberrants se déversant directement dans l'intestin.

Le tableau suivant indique les résultats des analyses pratiquées sur les urines, les fèces et la bile, recueillies chaque jour et en outre sur deux vomissements.

(Sujet IV, Analyses 117 à 136.)

Chien (Obs. XV) Reçoit de 19 janv 0 gr. 30 néo: 60 mgr. As.	Bile			Fèces			Urines			Vomissements	
	Quantité de bile	As de la bile	Prop. par rap. à As injecté	Quantité de fèces	As des fèces	Prop. par rap. à As injecté	Quantité des urines	As des urines	Prop. par rap. à As injecté	Quantité	As
Excrète	c/m³	mgr.	%	gr.	mgr.	%	c/m³	mgr.	%	gr.	
du 19 au 20.....	43	0,215	0,36	0	»	»	320	3,84	6,4	40	0
du 20 au 21.....	40	0,0325	0,05	85	1	1,67	600	4,05	6,75	30	0
du 21 au 22.....	42	0,0645	0,107	0	»	»	430	3,01	5,02	»	»
du 22 au 23.....	perdue	»	»	0	»	»	200	1,2	2	»	»
du 23 au 24.....	(*a*)	0,3	0,5	15	0,9	1,5	300	4,2	7	»	»
du 24 au 25.....	(*a*)	0,3	0,5	70	0,8	1,33	500	6	10	»	»
du 25 au 26.....	(*a*)	0,15	0,25	0	»	»	500	3,9	6,5	»	»
du 26 au 27.....	perdue	»	»	40	1,12	1,86	1100	4,4	7,33	»	»
du 27 au 28.....	perdue	»	»	0	»	»		4,4	7,33	»	»
		1,062	1,767		3,82	6,36		35	58,33		0

(*a*) La bile ayant en partie suinté dans le pansement, l'analyse porte sur la bile du ballonnet ainsi que sur le produit de macération dans l'eau du coton imprégné de bile.

Les résultats obtenus ont été assez décevants en ce qui concerne l'élimination *biliaire* : celle-ci a atteint au maximum, dans la journée, 0,5 %de l'As injecté ; et, en totalisant les proportions obtenues pendant les six jours où l'on a recueilli la bile, on ne trouve que 1 mgr. 062 de métalloïde, représentant moins de 2 % de l'As injecté.

L'élimination *fécale*, tout en étant minime, la dépasse cependant notablement, atteignant 1 mgr. 5 par jour et représentant au total, pendant les huit jours, 3 mgr. 82, soit 6,36 % de l'As injecté.

Par contre, l'élimination *urinaire* au cours de neuf jours atteint 35 mgr. d'As, soit 58,33 % de l'As injecté.

Or, notons que ces chiffres concordent parfaitement avec ceux de l'observation II (p. 84), dans laquelle un chien, qui avait reçu aussi 30 cgr. de novarsénobenzol, a survécu cinq jours à une injection acide des voies biliaires, insuffisante pour provoquer la nécrose hépatique. Rappelons que les fèces excrétées pendant les cinq jours de survie contenaient 2 mgr. 7, soit 4,5 % de l'As injecté, et les urines, pendant le même laps de temps, 25 mgr., soit 41,66 % de l'As introduit dans l'organisme.

Comment pouvons-nous tenter une interprétation de ces résultats ? Et tout d'abord comment expliquer le taux si minime de l'excrétion d'As par la bile, étant données les quantités importantes d'As que nous avons décelées dans la bile de la vésicule, dans l'observation I ? Il faut signaler tout d'abord que l'injection de novarsénobenzol a été pratiquée avant l'intervention et que, au cours de celle-ci, la bile excrétée pendant la première heure après l'injection a été perdue. En outre, la faible quantité de la bile recueillie montre bien à quel point la sécrétion biliaire a été troublée par l'intervention

qui, s'opposant au déversement de la bile dans le grêle, coupait le circuit de la circulation entéro-hépatique de la bile. Et ceci semble montrer combien, à l'inverse de la fonction de fixation, la *fonction d'élimination du foie* est modifiée par les perturbations apportées au fonctionnement de l'organe. Aussi pensons-nous que nos résultats, concernant la quantité du métalloïde trouvée dans la bile, sont incapables de nous renseigner sur la valeur de l'élimination de l'As par le foie.

Par contr, il est possible que le chiffre trouvé pour les fèces rende compte assez exactement de la valeur de l'élimination du toxique par la *muqueuse intestinale;* cependant, il faut rappeler que, d'une part, les canaux pancréatiques n'ont pas été liés, et que, d'autre part, l'absence de bile dans l'intestin vicie le fonctionnement de ce dernier.

Enfin, dans les deux cas envisagés, on peut constater le taux élevé de l'élimination urinaire: 58,33 % en neuf jours dans l'observation XIV; 41,66 % en cinq jours, dans l'observation II. Il semble bien que, l'élimination intestinale étant insuffisante, le rein exagère son rôle d'élimination jusqu'à quadrupler la proportion de l'As qu'il excrète dans les conditions ordinaires, compensant ainsi et au delà le déficit de l'élimination par les selles.

CONCLUSIONS

En résumé, la FIXATION au niveau des tissus de l'organisme, presque nulle pour les *cacodylates* est très importante pour les *arsénobenzènes*, chez lesquels près de 50 % de l'As injecté sont déposés en deux heures dans les viscères de la cavité thoraco-abdominale.

Ce dépôt se localise de préférence sur les organes dans l'ordre suivant : foie, reins, rate, tube digestif, poumons, cœur, muscles, autres tissus. Mais il est de nouveau repris pour la plus grande partie, si bien que la prédominance du foie diminue au point que souvent le rein devient bientôt l'organe le plus riche en As proportionnellement à son poids.

La fonction de fixation (au moins en ce qui concerne le foie) ne paraît nullement liée à l'intégrité de la structure physico-chimique de la cellule : en effet, la destruction chimique du parenchyme hépatique est impuissante à déplacer hors de la glande l'As qui s'y est fixé quand on la produit postérieurement à une injection arsénobenzolique ; d'autre part, si on la produit antérieurment, on assiste non pas à une diminution, mais à une augmentation du pouvoir fixateur exercé par le tissu hépatique à l'égard de l'arsenic injecté secondairement sous forme d'arsénobenzène.

L'ÉLIMINATION extrêmement rapide pour l'*As des cacodylates*, où elle emprunte la voie urinaire pour 98 % de sa totalité, est beaucoup plus lente pour l'*As des arsénobenzènes* : ici, la voie d'élimination prépondérante (71,6 %) est la voie

intestinale ; la voie urinaire ne concourt que pour un peu plus du quart (28,4 %) à l'élimination du métalloïde ; elle ne saurait donc en rendre compte en aucune manière.

Le foie paraît jouer le rôle de beaucoup le plus actif dans l'excrétion par les fèces ; cependant la muqueuse intestinale y prend une certaine part.

En cas d'insuffisance de l'excrétion de l'As par le foie, le rein paraît jouer un rôle vicariant et suppléer le premier de ces deux organes.

Contrairement à la fonction de fixation, la fonction d'élimination (au moins en ce qui concerne le foie) paraît nécessiter un état anatomique et fonctionnel normal de la cellule glandulaire.

Vu :
Nancy, le 27 Octobre 1923.
Le Président du Jury,
Docteur L. Garnier.

Vu :
Nancy, le 31 Octobre 1923,
P^r^ le Doyen de la Faculté de Médecine,
L'Assesseur, E. Simon.

Vu et permis d'imprimer,
Nancy, le 3 Novembre 1923.
Le Recteur de l'Académie,
Ch. Adam,
Membre de l'Institut.

BIBLIOGRAPHIE

Nous avons arrêté notre bibliographie à l'année 1880. Les astérisques qui précédent certains titres indiquent les travaux que nous avons pu consulter in-extenso. Pour les autres, nous avons dû nous contenter de résumés plus ou moins détaillés. Des bibliographies très étendues se trouvent dans les publication de Ullmann (1913), Riebes (1913) et L. Brahme (1923).

De 1880 à 1907

*Garnier (L.). — Expériences sur la recherche toxicologique de l'arsenic. Thèse de Nancy, 1880 ..... Pages 58, 96, 143

Rabuteau. — Recherches sur les effets et le mode d'élimination de l'acide cacodylique. C. R. Soc. de Biol., 1882, p. 491.

Ludwig (E.). — Medizin Chemie, 1895, p. 244 .....

Binz und Laar. — Die oxydation der arsenigen Saüre im Organismus. Archiv für Experiment. Pathol. u. Pharmacolog., 1898, Bd 41, p. 179 57

*Ogier. — Traité de chimie toxicologique, 1899, p. 276 24

*Pagel (C.). — Nouveau procédé de destruction des matières organiques applicable en toxicologie. Thèse, 1900 30

— Contribution à l'étude du cacodylate de Na. Union pharmaceutique, 1900, p. 129 ..... 61, 105

Kneckt and Dearden. — The elimination of As through the brain and its relation to As poisoning. The Lancet, 1901, p. 854 104

*Imbert et Badel. — Elimination du cacodylate de soude par les urines, après absorption par voie stomacale. C. R. Acad. des Sciences, 1900, .t 130, p. 581 105

Gosio. — Sur les moisissures des préparations arsenicales. Il policlinico, 1900, N° 10 39

Almkvist u. Welander. — Uber die Behandlung der psoriasis mit intravenösen Arseninjektionen. Nordiskt Medicinskt arkiv. 1900, Bd 33, N° 21, p. 1 102

Pages

HEFFTER. — Das Verhalten der Kakodylsaüre im Organismus. Archiv für experiment. Patholog. u. Pharmacol., 1901, Bd 46, p. 230..... 51, 101, 104, 106

*BERTRAND (G.). — Sur l'existence de l'As dans l'organisme. Bull. de la Soc. Chim. de Paris, 1902, p. 847..... 47

*— Sur la recherche de très petites quantités d'As. Bull. de la Soc. Chim. de Paris, 1902, p. 85..... 36

*GAUTIER (A.). — Perfectionnements dans l'emploi de l'appareil de Marsh. Bull. de la Soc. Chim. de Paris, 1902, p. 1030. 36

*BERTRAND (G.). — Sur l'existence de l'As dans la série animale. J. de Pharm. et de Chimie, 1903, p. 63..... 47

*GAUTIER (A.). — Localisation de l'As normal dans quelques organes des animaux et des plantes; ses origines. J. de Pharm. et de Chimie, 1903, p. 66..... 48

GENEUIL. — Application de la magnésie calcinée à l'incinération des matières organiques. Thèse de pharmacie, Bordeaux, 1903. 29

MONTHULÉ. — Revue de Chimie analytique, 1903..... 29

*MOUNEYRAT. — De la distribution dans l'organisme et de l'élimination de l'As médicamenteux à l'état de cacodylate de soude. C. R. Académie des Sciences, 1903, t. 136, p. 696.. 61, 106

*BLAREZ et DENIGÈS. — Contribution à la localisation de l'As dans l'intoxication par As^2O^3. C. R. Soc. de Biol., 1905, 7 février, p. 279..... 58

*DENIGÈS (G.). — Etude expér. de la localisation de l'As; infirmation de la loi de Scolosuboff. C. R. Soc. de Biol., 1905, p. 781..... 59

*— Méth. diaphanom. C. R. Soc. de Biol., 1905, p. 783..... 38

*BARTHE. — Elimin. totale de l'As organique ingéré à l'état de méthylarsinate de soude. C. R. Soc. de Biol., 1905, p. 59.... 61

CLOETTA. — Uber die Ursache der Angewohnung an As. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacolog., 1906, Bd 54, p. 196. 51, 103

WALTER HAUSMANN. — Zur Kentniss der Arsengewöhnung. Pflügers Archiv., 1906, Bd CXIII, p. 327-339..... 51, 103

1907

BOUGAULT. — Arrhénal et atoxyl; réactions et dosage. J. Pharm. et Chimie, N° 26, p. 14.....

BUCARA. — Uber den Ubergang von Arzneistoffen in das Frauenmilch. Zeitschrift für experim. Pathol. u. Therap., 1907, Bd 4, p. 398.....

Ehrlich u. Bertheim. — Berichte d. deutschen chemischen Gesellschaft, 20 juillet 1907 ..... Pages 21
Croner u. Seligmann. — Uber das Verhalten des Atoxyls im Organismus. Deutsche Med. Wochenschr., 1907, N° 25, p. 995 ..... 62, 107
Blumenthal. — Uber die Anwendung des Atoxyls in der inneren Medizin. Mediz. Klinik, 1907, p. 319 ..... 71, 106

1908

Rabow u. Stryzowski. — Therap. Monatshefte, 1908, N° 4, p. 197. Geht bei Atoxylbehandlung As in den Haaren über?
Lockemann u. Paucke. — Uber den Nachweiss und den Gang der Ausscheidung des Atoxyls im Harn. Deutsche Med. Wochenschrift, 1908, N° 34, p. 1460 ..... 107, 111
Welander. — Zur Frage der Behandlung der Syphilis mit atoxyl. Archiv für Dermat. u. Syphil., 1908, Bd 89, p. 31 ..... 62, 107
Blumenthal (F.) u. Herschmann (Fr.). — Atoxyl u. Anilinvergiftung. Bioch. Zeitschr, N° 10, p. 240 .....
Blœmendahl. — As im tierischen Organism. Archiv. der Pharm., 1908, Bd 46, p. 599 ..... 103, 104
Salkowski. — Uber das Verhalten der arsenigen Saüre im Organismus. Biochemisch. Zeitschr., 1908, Bd 13, p. 321 104

1909

Igersheimer u. Rotmann. — Uber das Verhalten des Atoxyls im Organismus. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd 25, p. 256, année 1909 ..... 62, 107
Fischer u. Hoppe. — Das Verhalten organischer As präparate im menschlich. Körper Münch. Med. Wochenschr., N° 29, p. 1430, année 1909 ..... 71, 108, 111, 119
Rupp u. Lehmann. — Archiv der Pharmazie, Bd CCL, Heft 5, p. 382 .....
Tendron. — Elimin. de l'As après inj. sous-cutanées d'atoxyl. Bull. de la Soc. de Path. exotique, 1909, p. 142 ..... 108, 111
— Recherches sur l'élimination de l'As après inj. sous-cut. d'arsénophénylglycine. Bull de la Soc. de Pathol. exotique, 1909, p. 626 108
*Garnier. — L'As du foie dans les intoxications aiguës. C. R. Soc. de Biol., t. 67, p. 738 58

1910

Pages

MOUNEYRAT. — Journal de méd. int., 10 oct. 1910..... 72

*GREVEN. — Beginn u. Dauer der Ausscheidung im Urin nach Anweisung des 606. Münch. Med. Wochenschr., 4 oct. 1910, p. 2079 112

FRANKEL u. GROUVEN. — Münch. Med. Wochenschr., 1910, N° 37. 112

FISCHER u. HOPPE. — Uber das Verhalten des Ehrlich-Hataschen Präparates im Menschl. Körper. Münch. Med. Wochenschr., 1910, p. 1531..... 63

JEANSELME, BONGRAND et CHEVALIER. — Note sur le rythme de l'élimination de l'As après injection intra-musculaire ou sous-cutanée de produits organo-arsenicaux solubles. Bull et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1910, N° 34, p. 743. 108, 112, 119

PLAUT. — Technische u. biolog. Erfahrungen mit 606. Deutsche Med. Wochenschr, p. 2237..... 63

SICARD et BLOCH. — Perméabilité méningée à l'arsénobenzol. C. R. Soc. de Biol., 1910, t. 69, p. 624.....

1911

ABELIN. — Beginn u. Dauer der Ausscheidung des Salvarsans durch den Urin nach intravenöser Injektion. Münch. med. Wochenschr., 1911, p. 1002 et p. 1771..... 109

— Uber eine neue Methode das Salvarsan nachzuweisen. Apoth. Zeit., 1911, p. 387..... 109

*BONGRAND (J.-Charles). — L'élimination de l'As dans le traitement par les produits organo-arsenicaux. Bulletin des Sc. pharmacologiq., mai 1911, N° 3..... 108, 112

*ABELIN (Méthode d'). — Journ. de Pharm. et de Chimie, 1911, 1er août, p. 116..... 20

BORNSTEIN (A.). — Uber das Schicksal des Salvarsans im Körper. Deutsche Med. Wochensch., 1911, N° 4, p. 112..... 63, 72, 113

STÜMPKE u. SIEGFRIED. — Uber das Verhalten des Salvarsans im Organismus. Deutsche Med. Wochenschrift, 1911, N° 39, p. 1793 64

TRYB. — Monatshefte f. prakt. Derm., Bd 52, p. 405..... 53

HEUSER. — Zur Neurotropie u. Depotvirhung des Salvarsans, Med. Klin. Wochenschr., 1911, N° 15, p. 567..... 63, 113

*FRENKEL-HEIDEN u. NAVASSART. — Uber die elimination des salvarsans aus dem menschlichen Körper. Berlin, klin. Wochenschr., 1911, N° 30, p. 1367..... 113, 120

Muto u. Sanno. — Therap. Monatshefte, okt. 1911..... Pages
Fischer u. Zernick (Clin. Buschke). — Münch. Med. Wochenschr., 1911, N° 19..... 64, 113
— Weitere Beiträge sur Neurotropie u. Depotswirkung des Salvarsans. Berlin, klin. Wochenschr., 21 août 1911, N° 34, p. 1555 ..... 64, 113
Chambrelent et Chevrier. — Recherche de l'As dans le lait d'une chèvre soumise à une injection intra-veineuse de salvarsan. C. R. Soc. de Biol., 1911, t. 71, p. 137..... 124
Cloetta. — Uber Aswirkung u. Angewöhnung, 1911, Correspondenzblatt f. Schweiz. Artze..... 51, 52

1912

Abelin. — Salvarsan im Blute nach intravenöser Injektion. Münch. Med. Wochschr., N° 2, p. 81..... 68
Bogrow. — Rectal method in der Salvarsantherapie. Berl. klin. Wchschr., 1912, p. 108.....
Morel, Mouriquand et Policard. — Soc. Méd. hôp. Lyon, 28 mai 1912..... 72
Rupp u. Lehmann. — Apoth. Ztg., 1912, N° 57.....
Imschanitzky-Ries und Ries. — Die Arsenspeichernde Funktion der Uterusdrüsen als Ursache der Menstruation. Münch. med. Wochschrift, 1912, p. 1084.....
*Freifeld. — Zur Frage der Anwendung des Antiformins bei Asbestimmung im Harn nach Salvarsaninjektionen. Berl. klin. Wochenschr., 28 oct. 1912, p. 2089..... 25, 114
*Ravaut. — Réactions nerveuses observées chez certains syphilitiques traités par le 606. Pr. Méd., 2 mars 1912, N° 18, p. 181. 77
*Bourget. — Elimination des sels arsenicaux introduits dans le sang. Soc. Vaudoise de Médecine, nov. 1912..... 114, 120
Merkuriew. — Wien. klin. Wochenschrift, 1912, N° 16..... 114
Saccone. — Sulla eliminazione sul potere tossica del diossidiamido arsenobenzolo. Riforma med., 1912, N° 12..... 109
Escaléon. — De l'élimination du salvarsan dans les urines. Lyon méd., 1912, N° 36..... 109

1913

*Ullmann (K.). — Uber Ausscheidungswerte und Speicherungsverhältnisse nach Einfuhr von Salvarsan in den menschlichtierischen Organismus. Archiv für Dermat. u. Syphilol., 1913, t. 114, p. 511..... 25, 62, 64, 72, 114, 120
*Gascard. — Journ. de Ph. et de Chimie, 1er avril 1913, p. 329. 59
*Jeanselme, Vernes, Bertrand et Bloch. — Des localisations de l'As dans les viscères après injection de 606. Pr. Mér., 1913, N° 86, p. 857..... 75
*Riebes (E.). — Uber die Verarbeitung des Salvarsans u. Neosalvarsans im Organismus .Archiv für Dermat. u. Syphil., 1913, t. 118, p. 757..... 68, 74, 109, 120
Frankel-Heiden u. Navassart. — Zeitschrift für experim. Pathol. u. Therapie, XIII, 3e Heft, p. 531. Uber das Schicksal des Salvarsans im menschlichen Körper..... 124

Pages

1914

*Stühmer. — Zur Topographie des Salvarsans u. Neosalvarsans. Arch. f. Derm. u. Syphil., 1914, t. 120, p. 589..... 68, 75, 109, 120
Mac Intosh et Fildes. — Fixation de l'As par le cerveau après injection intra-veineuse de salvarsan. 12 nov. 1914. Proc. Royal Soc. London, vol. 88, p. 320.....
Adler. — On the systematic control of salvarsantherapy based on the rapidity of As excretion. The Boston Med. and Chir. journ. 1914, vol. 171, p. 900..... 64
Jadin et Astruc. — L'As et le Mn de quelques produits végétaux servant d'aliments aux animaux. C. R. Académie des Sciences, 1914, t. 159, p. 268.....
Kötter. — Untersuchungen über die Ausscheidung des Salvarsans im Urin bei intravenöser Injektion konzentrierter Wasser u. Serumlösungen. Bemerkungen über den Einfluss der Diures auf die Salvarsansausscheidung. Dissertation, Iena, 1914..... 110
Benedict. — Modern Methods of treatment of syphilis of the nervous system. The Americ. journ. of the medic. scienc., 1914, vol. 148, p. 693..... 64

1915

*Obregia et Carniol. — Sur l'élimination du néosalvarsan par la bile. Soc. de Biol., 24 juillet..... 121

Young. — The fixation of salvarsan and neosalvarsan by blood after intravenous injection. The biochemic Journ., 1915, vol. 9, p. 479 ..... Pages 65

Treupel. — Untersuchungen über das Verteilen des Salvarsans in der Blutbahn. Dermatol. Zeitschr., 1915, Bd 22, p. 82. 68

1916

*Vuaflart. — Ann. des falsific. et des fraudes, 1916, N°s 94 et 95, p. 272.....

Engwer. — Salvarsanausscheidung im Urin als Wertmesser konzentrierter Injekt. u. grosser Infusionen. Deutsche Med. Wochenschr., 196, p. 1194..... 110

Lewitt. — Die Ausscheidung des Salvarsans nach intravenöser Injekt. konzentr. Lönugen. Deutsche Med. Wochenschr., 1916, p. 518 110

Stern. — Uber die Ausschèidung des Salvarsans nach intravenöser Injekt. konzentr. Lösung. Deutsche Med. Wochenschr., 1916, p. 416..... 68, 110

1917

*Kling (A.). — Méth. de dosage de l'As dans le glucose. Ann. des falsif. et des fraudes, sept.-oct. 1917, p. 438..... 41

Danysz (J.). — Les propriétés physico-chimiques des produits du groupe des arsénobenzènes, leurs transformations dans l'organisme. Ann. de l'Institut Pasteur, t. XXI, N°, 3, mars 1917, p. 114 à 137..... 70

Cordier (L.). — J. pharm. et chimie, 1917, t. 16, p. 363.....

Sachs. — La vérité sur les inj. i.-rachid. ds la syphilis nerveuse. The journ. of the Amer. med. assoc., sept. 1917, p. 681..... 77

Gautier (A.) et Clausmann. C. R. Académie des Sciences, 1917, t. 165, p. 11..... 29

1918

*Duret (Paul). — Rech. et dosage rapide de l'As dans les urines. Soc. de Biol., 20 juillet 1918..... 115

Kohn-Abrest. — Les nouvelles médications arsenicales et l'expertise toxicologiq. Soc. de Médecine légale, mars 1918....

Barbat (H.). — Perméabilité des méninges à l'As ds la P. G. et le tabes. Journ. of the Am. Med. Assoc., vol. 70, n° 3, 19 janvier 1918, p. 147..... 77

*Azémar. — Etude clin. et physiol. comp. sur l'admin. et l'absorp. rectale du 914. Ann. de Dermat. et de Syphil., 1918, p. 14. 52, 115

Pages

1919

Bang. — Urinens fysiologiska arsenikhalt. Svenska Askommissionens betänkande, 1919, Bil. 11, Lund..... 48, 104

Bayet et Slosse. — L'intoxication arsenicale dans les industries de la houille et de ses dérivés. C. R. Soc. de Biol., 1919, t. 82, p. 1184 104

Mehrtens a. Mac Arthur. — Therapy of neurosyphilis judged by As penetration of meninges. Archiv of neurolog. a. psych., 1919, p. 369..... 52, 65

Myers. — Determination a. distribution of As in certain body fluids after inj. of arsenobenzol, salvarsan and neosalvarsan. Public. health reports, 1919, vol. 34, p. 881..... 65

Petren. — Kliniska studier över den frau bostäder eller husegrad stammaude As förgiftningens etiologie och sjukdomsbild. Svenska Askommissionens betänkande. Lund 1919, Bil. V. 59

Ramberg u. Sjöström. — En metod for bestämning dv varuprovs Ashalt. Svenska Askommissionens betänkande. Lund 1919, Bil. VIII..... 37

1920

*Kohn-Abrest. — Méth. gén. p. rech. et dosage de l'As. Ac. des Sciences, 6 déc. 1920.....

Gautier (A.). — L'As normal des tissus vivants. Ac. des Sciences, 2 février 1920.....

*Galonnier. — Et. comp. de l'élim. urin. de l'As pendant l'administr. i.-muscul. du sulfarsénol. Ann. de Dermat. et Syphil., 1920, p. 381..... 116

*Taillandier (O.). — Contribution au traitement de la dysenterie amibienne par les pansements rectaux à base de novarsénobenzol. Thèse, Paris, 1920..... 53

*Pomaret. — L'élimination des arsénobenzols. La Médecine, n° 2, nov. 1920, p. 123..... 117, 121

*— Considérations biochimiques sur les arsénothérapies de la syphilis. Th., Paris, 1920..... 70

Englesson. — Uber die Bestimmung kleinster Asmengen im Harn, Blut u. and. Körperflüssigkeiten nebst der Albilanz bei Silbersalvarsanbehandlung. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. phys. Chemie, 1920, Bd 111, p. 201..... 116

1921

*Lannelongue et Colombiès. — Constatation de l'As dans l'urine 2 mois 1/2 après son absorpt. Soc. de Méd. légale, mai 1921.. Pages 104
*Pomaret. — Crise nitritoïde expérim. chez le chien par inj. i.-veineuse de 914. C. R. Soc. de Biol., 30 avril 1921.....
*— Recherches physiologiq. sur le choc et l'hypotension artérielle par les arsénobenzènes et l'hypertension par l'arsénoxyde. Soc. Franç. de Derm. et Syphil., 7 juillet 1921.....
*Debon (A.-J.). — Elimination de l'As. Gaz. des Hôp., 4 et 6 oct. 1921, N° 78.....
*Kohn-Abrest, Sicard et Paraf. — Elimination et fixation des novarsenicaux thérapeutiques. C. R. Ac. des Sciences, 31 janvier 1921..... 76, 139

1922

*Pomaret. — Bases expérimentales de l'arsénothérapie de la syphilis par la voie intra-musculaire. Pr. Médicale, 11 février 1922, N° 12.....
*Underhill a. Davis. — The excretion of As after serial administration of arsphenamin and neoarsphenamin. Arch. of Dermatology a. Syphilology, vol. 5, N° 1, janv. 1922..... 117, 122
*Barker Beeson a. Albrecht. — The elimination of arsphenamin a. neoarsphenamin in the urin. Arch. of Dermat. a. Syphil., vol. 5, N° 1, janvier 1922.....
Carlès (J.), Blanc (H.) et Leuret (F.). — Elimination des médicaments par la muqueuse intestinale. C. R. Soc. de Biol., 1922, tome 87, N° 22, p. 181.....
*Coniver. — Contribution à la recherche toxicologiq. des composés arsenicaux organiq. Thèse pharmacie, Nancy, 1922.... 20
Schreuss u. Hollender. — Wie lange u. in welcher Konzentration verbleibt Salvarsan im menschlichen Blut. Klin. Wochenschr., 1922, p. 2089.....
Weiss a. Raiziss. — The elimination of As in the urine of syphilitic patients after intravenous injection of Arsphenamin. Archiv of intern. Med., 1922, vol. 30, p. 85..... 117

1923

Pages

KOLLS (A.-C.) a. YOUMANS (J.-B.). — Méthode colorimétrique pour doser l'arsénobenzol dans le sang et les tissus. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital (Baltimore), tome 34, N° 387, mai 1923 21

*BRAHME (Léonard). — As in Blut u. Cerebrospinalflüssigkeit Acta Medica Scandinavia. Supplementum V, 1923.... 52, 60, 65, 77

NOTES DE L'AUTEUR

publiées antérieurement et relatives à la thèse

1. Bilans d'élimination de l'arsenic des arsénobenzènes par les voies intestinale et urinaire. Réunion biologique de Nancy du 9 mai 1922. C. R. Soc. de Biologie, 1922, tome LXXXVI, N° 17, p. 1029-1031.

2. Bilans d'élimination de l'arsenic des cacodylates par les voies intestinale et urinaire. Réunion biologique de Nancy du 6 juin 1922. C. R. Soc. de Biologie, 1922, tome LXXXVII, N° 22, p. 171-173.

3. Bilans d'élimination de l'arsenic dans les urines et les fèces après injections intra-veineuses de composés arsenicaux de la série cacodylique et de la série arsénobenzolique. Revue Médicale de l'Est, 1er décembre 1922, tome L, N° 23, p. 713.

4. Fixation de l'As novarsénobenzolique sur le foie et nécrose aiguë provoquée du parenchyme hépatique. (En collaboration avec H. Hermann.) (A paraître dans les C. R. de la Soc. de Biol.)

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 7

INTRODUCTION 13

TABLEAU DES PRINCIPAUX ARSENICAUX UTILISÉS EN THÉRAPEUTIQUE. 15

I^re^ PARTIE

TECHNIQUE 17

CHAP. I. — Procédés de recherche et de dosage des arsenicaux dans les milieux organiques..... 19

CHAP. II. — Technique utilisée dans les recherches personnelles 41

II^e^ PARTIE

CONSIDÉRATIONS PRÉLIMINAIRES 45

CHAP. I. — L'arsenic normal des tissus animaux et des excrétions 47

CHAP. II. — Résorption de l'arsenic..... 51

III^e^ PARTIE

MÉTABOLISME DE L'ARSENIC DANS LE MILIEU SANGUIN ET FIXATION SUR LES TISSUS DE L'ORGANISME..... 55

CHAP. I. — Etat actuel de la question..... 57

CHAP. II. — Recherches personnelles concernant la fixation de l'arsenic arsénobenzolique..... 79

IVe PARTIE

Elimination de l'arsenic hors de l'organisme..... 99

Chap. I. — Etat actuel de la question..... 101

Chap. II. — Recherches personnelles..... 125

Conclusions 151

Bibliographie 153

NANCY - SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES